

ges
17

Zur Kenntnis des Antithromboticums

Heparinoid G 31 150

Hildegard Elisabeth Hofmann

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

ZUR KENNTNIS DES ANTITHROMBOTICUMS
HEPARINOID G 31 150

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Hildegard Elisabeth Hofmann
aus Esslingen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. R. MARX
Korreferent: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 7. 1959

I N H A L T

Wirkung auf die 4 Phasen der Blutgerinnung

Casuistik

Zusammenfassung

E I N L E I T U N G

Es ist schon lange bekannt und wurde erst kürzlich wieder von F. Koller (Zürich) hervorgehoben, dass es keine bisher empfohlene Massnahme gibt, die mit derselben Sicherheit das Auftreten von Thrombosen und tödlichen Lungenembolien zu verhüten imstande ist, wie die Verabreichung von Anticoagulantien. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, das Fortschreiten einer bereits bestehenden Thrombose abzustoppen. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes kann mit Anticoagulantien gerade so stark herabgesetzt werden, dass einerseits noch keine Spontanblutungen auftreten, andererseits aber die Entstehung bzw. das Fortschreiten einer Thrombose stark behindert wird.

Als Hauptgruppen von Anticoagulantien sind zu nennen:

1. Heparin und die Heparinoide,
2. Dicumarine und Indandione, welche als Antagonisten des natürlichen Vitamins K die Synthese der 5 Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Proconvertin, Faktor IX, Stuartfaktor und des "Prephase Accelerators" behindern.

H e p a r i n

Heparin kann als ein Verzögerer der ganzen Blutgerinnung angesehen werden. Zunächst wirkt es erst in Verbindung mit einem als Co-Faktor funktionierenden Plasmae weisskörper. Sodann hemmt es sowohl die Bildung von Thrombin aus Prothrombin, als auch die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Durch Inaktivierung der Plättchenfaktoren 3 und 4 verzögert es zusätzlich die Blutthrombokinasbildung. Die Beeinflussung der Fibrinolyse durch Heparin ist noch nicht völlig geklärt. Eine fibrinolyse-fördernde Wirkung konnte nicht von allen Autoren bestätigt werden.

Heparin wird in den sog. Heparinozyten oder den Mastzellen der Leber, Lunge, des Darmes und Bindegewebes gebildet.

Besonders die Leber hat dabei eine Bedeutung für die Heparinbildung. Bei manchen Tieren ist während des Winterschlafes die Gerinnungs-

zeit verlängert, was mit einer Vermehrung der Mastzellen während dieser Zeit in Zusammenhang gebracht wurde.

Chemisch ist Heparin ein Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester. Injiziertes α -Heparin wird nach Deutsch zu ungefähr 25 - 50 % durch die Nieren, hauptsächlich durch die Tubuli ausgeschieden, ein Teil soll im RES gespeichert werden, das übrige wird in der Leber durch Heparinase zerstört. Ausserdem sollen Erythrozyten Heparin adsorbieren.

Klinisch hat Heparin den ausserordentlich grossen Vorteil, dass seine Wirkung beinahe sofort eintritt. Allerdings muss es dann immer wieder nach injiziert werden, weil sein Abbau rasch d.h. innerhalb 6 - 8 Stunden erfolgt. Ein weiterer Vorzug ist, dass ein schnell wirksames Gegenmittel in Form von Protaminsulfat zur Hand ist.

Die Nachteile von Heparin sind 1. der hohe Preis, 2. die Notwendigkeit einer parenteralen Verabreichung und 3. gewisse Unverträglichkeitserscheinungen, teilweise allergischer Genese, die besonders bei Patienten mit allergischer Diathese bedeutsam werden können.

H e p a r i n o i d e

Nachdem die Struktur von α -Heparin im Prinzip aufgeklärt war, wurde versucht synthetische Heparinoide herzustellen, vorwiegend durch Sulfurierung von Polymeren wie Pektin, Dextran, Glykogen usw.

Die dabei synthetisierten "Heparinoide" (Marx), die bis jetzt zur therapeutischen Verwendung kamen sind

1. Thrombocid (Xylanester)
2. Paritol C (Polyhydromannuronsäure)
3. Treburon (Polygalakturonsäuremethylestermethylglucosid)
4. Thrombostop (Polygalakturonsäureester)
5. Dextransulfat.

Nur Thrombocid und in geringem Umfang Dextransulfat haben sich in der praktischen Therapie bisher eingeführt.

In ihrem gerinnungsaktiven Verhalten ähneln diese Stoffe im Wesentlichen dem α -Heparin, sind aber pro mg testabhängig schwächer, z.B. Heparin-Thrombocid etwa 1 : 3.

Wie auch α -Heparin haben die Heparinoide Nebenwirkungen bei manchen Spezies, die berücksichtigt werden müssen.

H e p a r i n o i d G 31 150

Das Ausgangsmaterial für G 31 150 ist ein nach besonderem Verfahren gereinigtes, hochmolekulares und hochverestertes Pektinderivat, das oxydativ bis zu einer Kettenlänge von 8 - 12 Galakturonsäuremolekülen abgebaut wird. Dabei ist von grossem Vorteil, dass durch diesen sehr weit geführten Abbau Heparinoid G 31 150 von toxischen, bes. von pyrogenen und anaphylaktogenen Stoffen gut gereinigt werden kann.

Endgültig ist Heparinoid G 31 150 der Calciumkomplex der Sulfatierungsprodukte oxydativ abgebauter Polygalakturonsäuremethylester mit einem Calciumgehalt von 4,5 % und einem mittleren Molekulargewicht von 40.000. Es enthält weiter 4,5 % Methoxylgruppen und besitzt einen Schwefelgehalt von 13 %. Die wässerigen Lösungen sind wenig viskös und optisch aktiv.

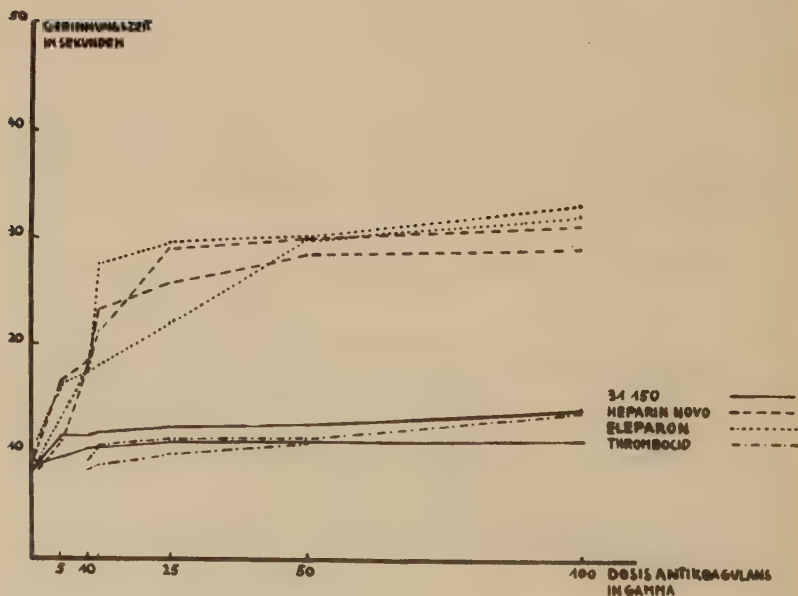
EXPERIMENTELLE VORVERSUCHE

Ehe Heparinoid G 31 150 in der I. Med. Universitätsklinik München zur Verwendung kam wurde mittels Testen (Labor Dr. Marx) versucht, einen Überblick über die Wirkung von G 31 150 auf die 4 Phasen der Blutgerinnung zu gewinnen.

1. WIRKUNG AUF DIE 1. UND 2. PHASE DER BLUTGERINNUNG IM VERGLEICH MIT ANDEREN ANTICOAGULANTIEN

A) Thrombinzeittest

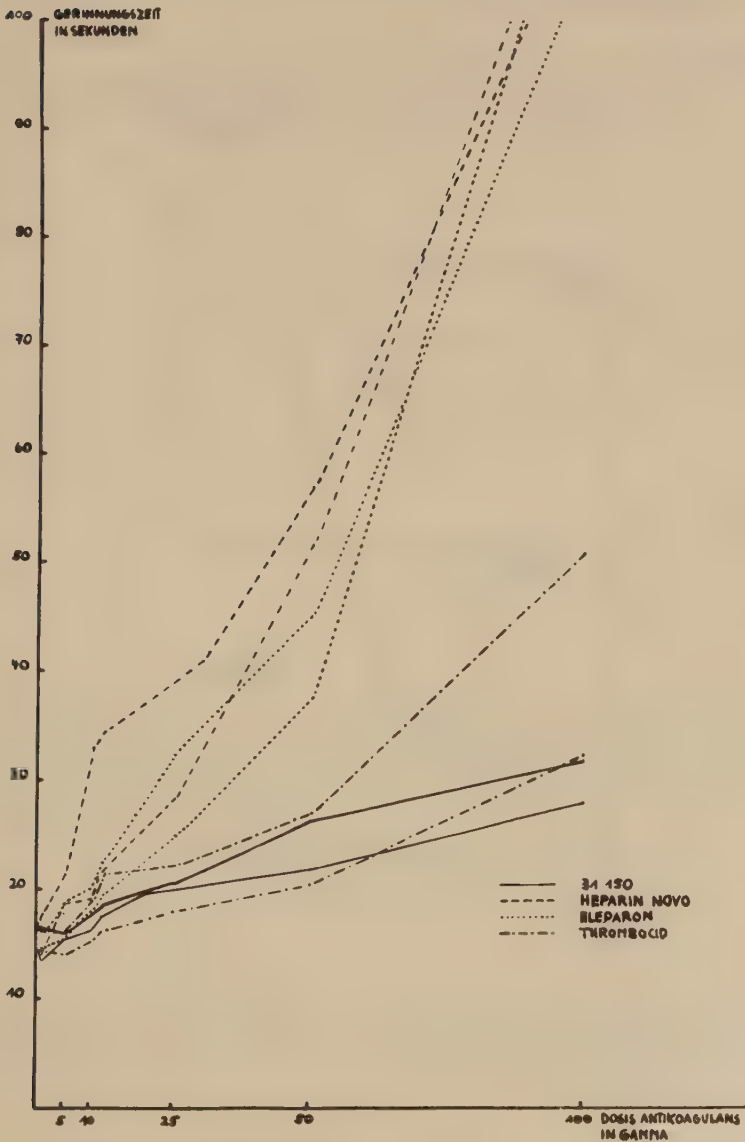
Ansatz: 0,2 ccm Citrathumanplasma + 0,1 ccm Aqua dest.
bzw. Anticoagulans + 0,2 ccm Thrombinlösung
(20 E. Thrombin-Behringwerke).



Als Antithrombin entspricht G 31 150 mit geringen Differenzen der Wirkung von Thrombocid und hat wie dieses eine geringere Anti-thrombinwirkung als Heparin Novo und Eleparon.

B) Prothrombinzeittest mit Humanhirnthrombokinase, hergestellt nach dem Prinzip von Quick.

Ansatz: 0,1 ccm Citratplasma (1,0 ccm 3,3 % ges. Citrat ad 5,0 Venenblut) + 0,1 ccm Aqua dest. bzw. Anticoagulanslösung + 0,2 ccm Thrombokinase-Calciumlösung.

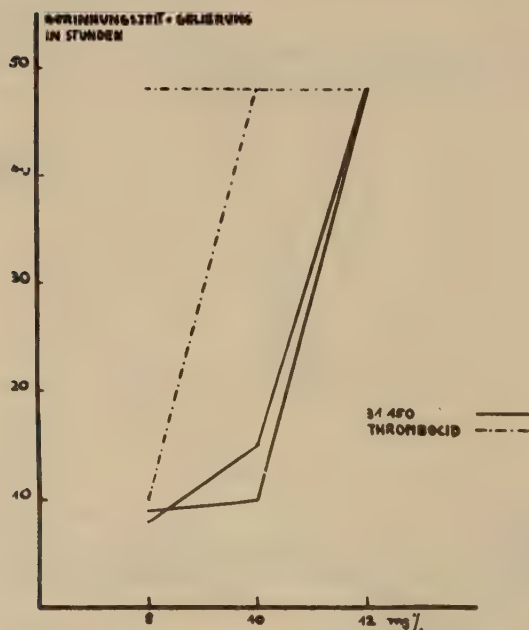


Es ist ersichtlich, dass G 31 150 auch als Antigewebsthrombokinasen nahezu mit Thrombocid übereinstimmt. Besonders in höherer Dosierung bleibt es weit hinter Heparin-Novo und Eleparon zurück.

Aus dem Vergleich der beiden Versuche geht hervor, dass G 31 150 als Antithrombokinasen (Humanhirn-Thrombokinasen) relativ stärker ist, denn als Antithrombin.

C) Human-Nativvenenblut-Gelietest.

Ansatz: 2 ccm Nativvenenblut in vitro puro + die jeweils gewählte Menge Anticoagulans in 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

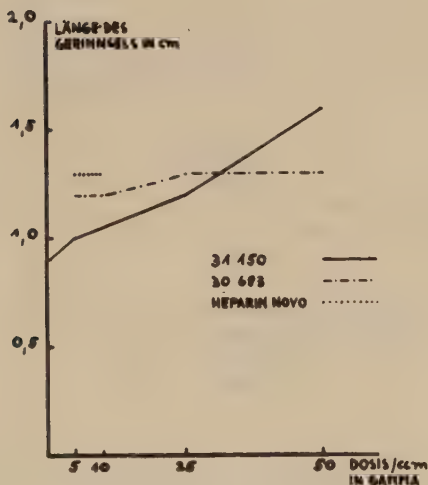


Auch in diesem Versuch entspricht die Wirkung von G 31 150 annähernd Thrombocid.

2. WIRKUNG AUF DIE 3. PHASE DER BLUTGERINNUNG (Retraktion).

Ansatz: 18 Stunden sedimentiertes, thrombozytenhaltiges Human-Sequestreneplasma, das 1 : 1 recalcifiziert wurde.

Ablesung der Gerinnselgrösse nach 1 Stunde.

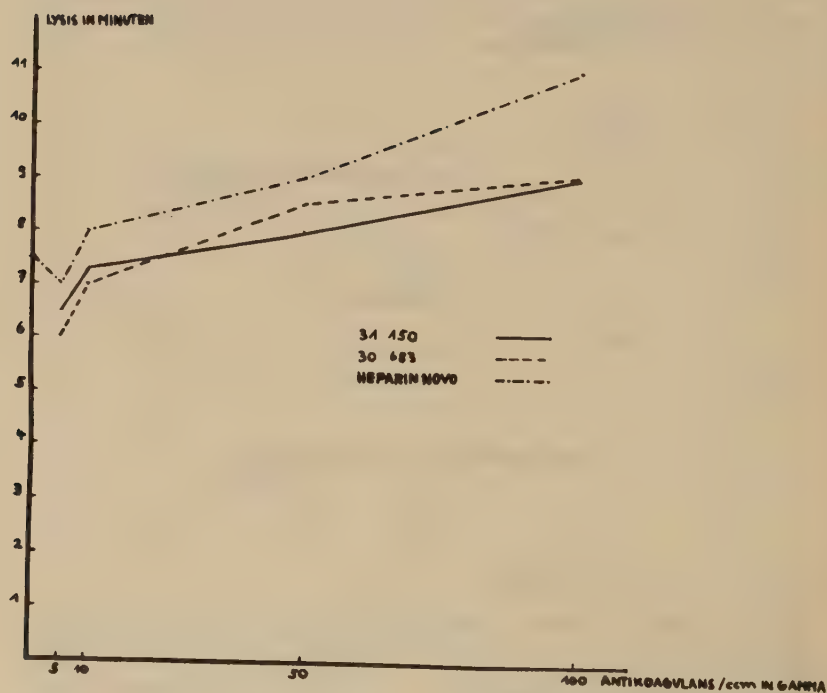


Es ist daraus ersichtlich, dass das Ausmass der Retraktion in der gewählten Zeiteinheit (1 Stunde bei 37 Grad Celsius) bei Zugabe von G 31 150 abgeschwächt wird, was sich vorwiegend in einer Verlängerung des Gerinnsels ausdrückt. Die Breite des Gerinnsels wurde praktisch nicht beeinflusst.

3. WIRKUNG AUF DIE 4. PHASE DER BLUTGERINNUNG, AUF DIE FIBRINOLYSE

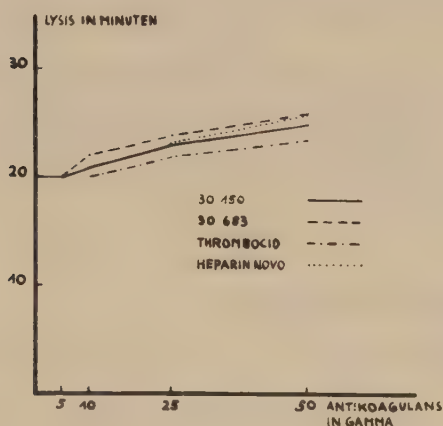
A) Antiplasminwirkung:

Ansatz: 0,2 ccm Fibrinogenlösung (0,1 %) + 0,1 ccm Thrombinlösung (60 E/ccm) + 0,05 ccm Plasminlösung (mit 20 mg/ccm Streptokinase aktiviertes Plasmin).



B) Antistreptokinaseaktivität.

Ansatz: 0,2 ccm Fibrinogenlösung (0,1 %ig) + 0,1 ccm Thrombinlösung (60 E/ccm) + 0,1 ccm Streptokinase Lederle (20 mg/ccm).



Aus beiden unter 3) angeführten Versuchen geht hervor, dass G 31 150 die Fibrinolyse nicht unbeeinflusst lässt. Ja, dass die Fibrinolyse speziell in diesen in vitro-Versuchen durch steigende Dosen von G 31 150 gehemmt wird.

In welcher Richtung die Fibrinolyse durch G 31 150 endgültig beeinflusst wird, lässt sich an Hand dieser Versuche nicht beurteilen, wenn man den grossen und komplizierten Komplex der Fibrinolyse-Hemmung und Förderung betrachtet. Nach Marx greift Thrombin selbst, teils aktiv, teils inaktiv in die Aktivierungsvorgänge, die zur Fibrinolyse führen ein. Daraus wäre abzuleiten, dass hohe Dosen von Heparin die Thrombinfibrinolyse hemmen könnten. In vitro (im Testsystem wenig gereinigtes Rinderfibrinogen - viel gereinigtes Thrombin (Behring bzw. la Roche)) wird indessen die Fibrinolyse durch Heparin-Heparinoide vor und nach gering gefördert. Es muss daraus geschlossen werden, dass entweder in diesem System Pro-fibrinolysis durch Heparin aktiviert wird (was am wahrscheinlichsten ist), oder dass die Spaltung von Fibrin durch Thrombin sich bezüglich Heparin anders verhält als die Fibringerinnung, oder aber, dass die Thrombinpräparate eine durch Heparin aktivierbare, von

Fibrinolytin unabhängige Heparin aktivierbare Proteinase enthalten.

Ob die Thrombolyse in vivo durch Heparin-Heparinoide gefördert wird, ist eine schwierige Frage, zudem Blut- und Gewebszellen samt ihren Praekinasen, Kinasen usw. an diesem Prozess beteiligt sein können. Es könnte auch sein, dass die Profibrinolytinaktivierung (in vivo und in manchen Testsystemen in vitro) gefördert wird.

Neben weiteren, die Fibrinolyse beeinflussenden Faktoren werden von Marx ("in der Zeitschrift "Blut" 1955, "Über einige Ergebnisse und Probleme klinisch-enzymologischer Fibrinolysestudien") den Kontaktflächen des Serums in vitro, bes. der Kontaktfläche Serum-Luft mit deren jeweiligem O_2 bzw. CO_2 - Gehalt entscheidende Bedeutung zugemessen.

4) THROMBOZYTROPE WIRKUNG

Nach einer Dissertation von Helmut Kreiter, 1957, München, Labor Priv. Doz. Dr. R. Marx.

Heparinoid G 31 150 wies im Gegensatz zu anderen Heparinoiden einen stärkeren Einfluss auf Thrombozyten auf. Unter der Einwirkung von 15 mg% betrug die Hemmung der Evolution etwa das Doppelte, die Adhäsion war ebenfalls etwas stärker gehemmt. Bei Einwirkung von 7,5 mg% lagen die Werte der Evolution unter derjenigen von α -Heparin, die Verminderung der Zahl lebender Thrombozyten war wohl auf die Bildung von Agglutinaten zurückzuführen, die sich auf der Folie in grösserer Zahl fanden.

ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Aus der Gesamtheit der bisher angeführten Tests kann geschlossen werden, dass das Pektinderivat G 31 150 eine relativ stärkere Thrombokinasehemmungswirkung hat als Antithrombinwirkung, dass es die Retraktion und auch die Fibrinolysevorgänge milieuabhängig nicht unbeeinflusst lässt und dass es die Thrombozyteneigenschaften etwas beeinflusst, wenn auch dieser Effekt nach den bisherigen Testergebnissen relativ schwach zu sein scheint.

Nach diesen experimentellen Vorversuchen wurde das Präparat seit Dezember 1956 beim Menschen angewendet.

Im Folgenden werden eine Anzahl von behandelten Fällen geschildert.

C A S U I S T I K

Ta. Al.
47 J.

1954/58

I. Med. Universitätsklinik München

Infarktpneumonie bei Thrombophlebitis auf dem Boden einer Herzinsuffizienz.

Der 47 jährige Pat. arbeitete in den letzten Jahren unter äusserst schlechten Bedingungen.

Seit 1953 leidet er an allmählich stärker werdendem Husten mit Atemnot und Herzklopfen.

Vor 1 Woche trat zum 1. mal blutiger Auswurf auf, ausserdem kam es zu einer Anschwellung der Beine.

Bei der Aufnahme befand sich der Pat. in einem reduzierten AZ. Es bestand Lippencyanose, ebenso war der Stamm deutlich cyanotisch. An den Beinen zeigten sich ausgedehnte Ödeme. Die Zunge war weisslich belegt.

Über beiden Lungen fand sich leichtes Brodeln. Rechts basal war eine massive Dämpfung festzustellen, die etwa bis zur Hälfte der Scapula reichte. Der Stimmfremitus war in diesem Bereich deutlich abgeschwächt, die Lungengrenzen nur mässig verschieblich. Beide Beine waren geschwollen, die Fusssohlen, sowie die Vena saphena magna bis an das Foramen ovale hin waren druckschmerzhaft. Neben der Therapie mit Antibiotica und Herzglykosiden wurde der Pat. in Anbetracht seiner Thrombophlebitis mit Heparinoid behandelt. Er bekam am 1. Behandlungstag 2 mal 200 mg G 31 150, an den beiden folgenden Tagen je 3 mal 300 mg. Da daraufhin eine verstärkte Hämoptoe einsetzte, wurde die Behandlung mit Heparinoid abgebrochen.

Der Quickindex wurde nicht bestimmt.

Sonstige Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Wa. He.
49 J.

2589/57

I. Med. Universitätsklinik München

Thrombophlebitis des linken Beines, Zustand nach Thrombophlebitis des rechten Beines und nach Lungeninfarkt.

Am 11. 11. 57 kam die 49 jährige Patientin mit einer Thrombophlebitis an beiden Unter- und Oberschenkeln in einem Kreiskrankenhaus zur stat. Aufnahme. Nachdem dieser Befund sich durch entsprechende Therapie zurückgebildet hatte, erlitt Frau W. dort nach den ersten vorsichtigen Aufstehversuchen eine sehr schwere linksseitige Lungenembolie. Als auch dieser Zustand überwunden war, und die Patientin sich wieder wohler fühlte, kam es nach einem Versuch, auf dem Bettrande zu sitzen, zu einer Beckenvenenthrombose; das ganze rechte Bein schwoll dabei hochgradig an. Unter strengster Bettruhe klang das Ödem langsam ab. Ende Februar 1958 trat plötzlich eine Schwellung, verbunden mit Schmerzen, im linken Unterarm auf, es handelte sich auch hier wieder um eine Thrombose. Am Arm besserte sich der Zustand relativ schnell. Als aber bei einem neuerlichen Versuch, die Beine wenige Minuten aus dem Bett zu baumeln, es nunmehr im linken Bein zu einer Schwellung und zu Schmerzen im Venenverlauf kam, wurde die Patientin zur weiteren Behandlung in die I. Med. Univ. Klinik München überwiesen.

Aufnahmebefund:

Es handelt sich um eine 49 jährige Patientin in sehr gutem EZ und KZ. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind normal durchblutet. An Kopf und Hals ist kein krankhafter Befund zu erheben. Der Thorax ist symm. und seitengleich beatmet. Auscult. findet man über der Lunge links basal Bronchialatmen.

Extrem: Am linken Bein zeigt sich in der Gegend des Sprunggelenks ein teigiges Ödem, das sich auch auf den Fussrücken erstreckt. Das linke Bein fühlt sich etwas härter an, als das rechte. Weiter wird im linken Bein bei der aktiven und passiven Bewegung eine Schmerzhaftigkeit angegeben. Der Fusspuls ist beiderseits deutlich vorhanden. Die oberen Extremitäten sind ohne krankhaften Befund.

Bein-Masse:	rechts	links
7 cm oberhalb Sprunggelenk	19,4 cm	22,5 cm
2 cm unterhalb Patella	34,0 cm	40,0 cm
Knie	42,0 cm	47,0 cm
15 cm oberhalb Patella	59,0 cm	65,0 cm

Auch hier wurde die Anticoagulantientherapie mit Heparinoid eingeleitet und dann als Dauertherapie auf Sintrom übergangen.

1. Behandlungstag 3 mal 200 mg i. m.
2. Behandlungstag 6 mal 200 mg i. m.
3. Behandlungstag 4 mal 200 mg i. m.

Der Quickwert war am 3. Tag auf 35 abgesunken.

Beinmasse am 5. Behandlungstag:

7 cm oberhalb Sprunggelenk:	22,5 cm
2 cm unterhalb Patella	39,8 cm
Knie	45,0 cm
15 cm oberhalb Patella	57,0 cm

Nebenwirkungen von G 31 150 irgendwelcher Art wurden nicht bekannt. Insbesondere fand kein vermehrter Haarausfall oder Nagelbrüchigkeit statt.

Schm. Al.
40 J.

2544/57
I. Med. Universitätsklinik München

Thrombophlebitis linker Ober- und Unterschenkel.

Die 40 jährige Patientin leidet seit einer Venenentzündung, die sie im Anschluss an eine Geburt im Alter von 25 Jahren durchgemacht hatte, an Krampfadernbeschwerden.

Im Dezember 1957 erlitt die Patientin eine erneute Venenentzündung am linken Bein. Auch eine 14 tägige Bettruhe brachte keine entscheidende Besserung, sodass es der Patientin im Anschluss daran unmöglich war, ihrem Beruf als Zimmermädchen nachzukommen. Vom Vertrauensarzt wurde sie dann Anfang März 1958 in die I. Med. Univ. Klinik München eingewiesen.

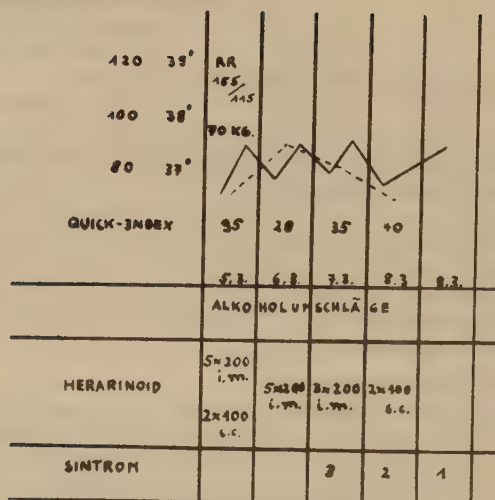
Befund bei der Klinikaufnahme:

Frau Sch. ist in gutem Allgemeinzustand. Die linke Knöchelgegend ist mässig geschwollen, der Unterschied zwischen rechts und links beträgt hier 1 cm. Lateral vom Kniegelenk bis etwa handbreit darüber zieht ein derber, druckschmerzhafter, bläulich-roter Venenstrang. Einige cm über dem Kniegelenk findet sich eine harte, schmerzhaft infiltrierte. Abgesehen von der Knöchelgegend bestehen keine Umfangsdifferenzen zwischen rechtem und linkem Bein.

Am 5. 3., also sofort am Tag ihrer Klinikaufnahme, erhielt die 70 kg schwere Patientin ab 16 Uhr 2 stündlich 200 mg Heparinoid i. m. Dazuhin wurde am selben Tag 2 mal 1 ccm der 10 %igen Lösung - 2 mal 100 mg s. c., neben dem inneren und äusseren Knöchel des erkrankten Beines in Venennähe injiziert.

Am folgenden Tag wurde die Heparinoiddosis auf 5 mal 200 mg gehalten, aber in den nächsten Tagen über 3 mal 200 mg intramuskulär auf 2 mal 100 mg subcutan am 4. und letzten Tag der Anticoagulantienbehandlung mit Heparinoid reduziert. Die Therapie wurde dann mit Sintrom weitergeführt. Daneben erhielt Frau Sch. Butazolidin in Form von Sup.

Durch die Heparinoidbehandlung konnte der Prothrombinindex auf Werte zwischen 28 % und 40 % erniedrigt werden, gleichzeitig trat schon am 3. Tag nach Klinikaufnahme eine wesentliche Besserung des Krankheitsbildes ein. Die Härte und Druckschmerzhaftigkeit der befallenen Vene hatte beträchtlich nachgelassen. Von der noch 2 Tage vorher bestehenden derben Infiltration über dem Kniegelenk war nichts mehr zu tasten. Auch subjektiv fühlte sich die Patientin bedeutend besser und klagte kaum mehr über Schmerzen. Insgesamt erhielt Frau Sch. als Einleitung der Anticoagulantientherapie bei einem Gewicht von 70 kg innerhalb 4 Tagen 3.000 mg Heparinoid. Sowohl die intramuskuläre, als auch die subcutane Applikation wurde ohne jegliche Nebenerscheinungen vertragen. Dabei kam es zu einer auffallend raschen Besserung des Krankheitsbildes.



Schi. Ma.
62 J.

2278/57
I. Med. Universitätsklinik München

Thrombophlebitis linke Wade.

Frau Sch. ist eine 62 Jahre alte adipöse Patientin, die unter Diagnose: Thrombophlebitis der linken Wade, in die I. Med. Univ. Klinik München eingeliefert wurde.

1933 erlitt die Patientin im Anschluss an einen Kaiserschnitt eine Eklampsie mit anschliessender Embolie, Lungenentzündung und Venenentzündung. 1957 machte sie erneut eine Venenentzündung am linken Bein durch.

Am 28.12.57 erkrankte Frau Sch. an Lungen- und Rippfellentzündung. Im Verlauf dieser Erkrankung traten heftige Schmerzen in beiden Beinen auf, das linke Bein war angeblich zeitweilig auch beträchtlich angeschwollen. Am 26.1.58 wurde Frau Sch. von ihrem Hausarzt in die Klinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme fanden sich an beiden Beinen, aber links mehr als rechts, starke Ödeme und Venektasien. Die rechte Wade war leicht gerötet und druckempfindlich. Im unteren Drittel des linken Unterschenkels zeigte sich eine pigmentierte Narbe.

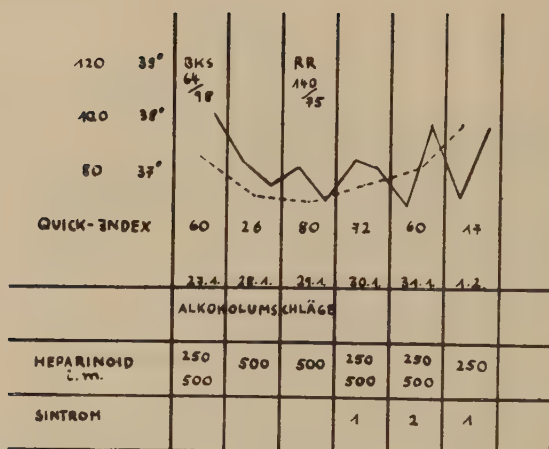
Die Blutsenkung war mit 64/98 deutlich erhöht. Ausserdem fand sich noch eine Einschränkung der Atemverschieblichkeit beider Lungengrenzen, sowie beiderseits basal feuchte, nicht klingende RG's.

Die Behandlung in der Klinik bestand aus Ruhigstellung und Alkoholverbänden. Daneben wurde sofort am 1. Tag des stationären Aufenthaltes mit der Antikoagulantientherapie begonnen. Frau Sch. erhielt zunächst an diesem Tag eine Gesamtdosis von 750 mg Heparinoid i. m., an den folgenden beiden Tagen je 500 mg. Der Prothrombinindex schwankte unter diesen Gaben noch beträchtlich zwischen 60 % - 26 % am 2. Tag, am 3. Tage wieder 80 %, dann 72 %.

Am 4. Tage wurde, um allmählich auf Sintrom als Dauertherapie überzugehen, zu den 250 mg Heparinoid noch eine Tablette Sintrom gegeben. Am nächsten Tag 750 mg Heparinoid und 2 mal 1 Tablette Sintrom und am 6. Tag nur noch 250 mg Heparinoid und wieder 1 Tablette Sintrom.

Der Prothrombinindex stand nun auf 17 %. Jetzt erhielt die Patientin kein Heparinoid mehr, sondern nur noch Sintrom, wobei die jeweilige Gabe nach dem Quickindex eingestuft wurde.

Nebenerscheinungen, die auf Heparinoid zurückzuführen sind, sind nicht bekannt.



Kl. Jo.
28 J.

2028/57
I. Med. Universitätsklinik München

Pleuritis und Peritonitis tuberkulosa, Thrombophlebitis am linken Ober- und Unterschenkel.

Die 28 jährige Patientin wurde Ende November von einer Frauenklinik der I. Med. Universitätsklinik mit der Verdachtsdiagnose Pleuritis und Peritonitis tuberkulosa überwiesen.

Seit Anfang November 1957 litt Frau K. an langsam zunehmenden diffusen Leibschmerzen, Völlegefühl und Blähungen. Die Beschwerden nahmen so an Intensität zu, dass die Patientin schliesslich in eine Frauenklinik eingeliefert wurde, da man eine gynäkologische Erkrankung vermutete. Wegen zunehmender Ileuserscheinungen wurde dort am 13.12.57 eine Laparatomie vorgenommen. Bei der Operation fand man neben einem Netzstrang, der für den Ileus verantwortlich war, eine diffuse Peritonealtuberkulose. Unmittelbar postoperativ entwickelte sich ein linksseitiger kleiner Pleuraerguss. Die Patientin wurde deshalb am 9. Tag nach der Operation in die Med. Klinik verlegt.

Aufnahmebefund der Klinik:

28 jährige Patientin in stark reduziertem Allgemeinzustand. An Kopf und Hals sind keine krankhaften Befunde zu erheben. Die linke Thoraxseite hinkt bei der Atmung geringfügig nach. Perkutorisch besteht über dem linken Lungenunterfeld eine Schallverkürzung, das Atemgeräusch ist hier deutlich abgeschwächt. Am Abdomen findet sich eine frische, p.p. verheilte Mittelschnitt-Narbe. Die Bauchdecken sind straff gespannt. Es besteht ein mässiger diffuser Druckschmerz.

Verlauf:

Das Allgemeinbefinden besserte sich in den ersten Tagen des stat. Aufenthaltes unter entsprechender Therapie etwas. Nach etwa 8 Tagen kam es zu einer langsamen Zunahme des linksseitigen Pleuraergusses, auch auf der rechten Seite liess sich ein kleiner Erguss nachweisen. Bei der Pleurapunktion konnten 1.300 ccm leicht hämorrhagischer Flüssigkeit entleert werden. Spez. Gewicht 1017 im Ausstrich fanden sich vorwiegend Lymphocyten. Mikroskopisch konnten keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden.

Ober- und Unterschenkel weisen eine massive Schwellung auf. Die grossen Venen waren im ganzen Verlauf stark druckschmerzhaft. Die Umfangsdifferenz zwischen rechts und links betrug am Oberschenkel 7 cm und am Unterschenkel 4 cm. Temperatur und Puls stiegen an.

Am 4. Januar wurde mit der Heparinoidtherapie begonnen. Die Patientin erhielt an diesem Tag morgens 200 mg i.v., und um 16 Uhr

Ge. An.

2151/57

55 J.

I. Med. Universitätsklinik München

Akute Thrombophlebitis am li. Unterschenkel bei Status Varicosus .

Es handelt sich um eine 55 Jahre alte, reizbare und nervöse Patientin, die vor 3 Jahren eine Strumektomie durchgemacht hatte.

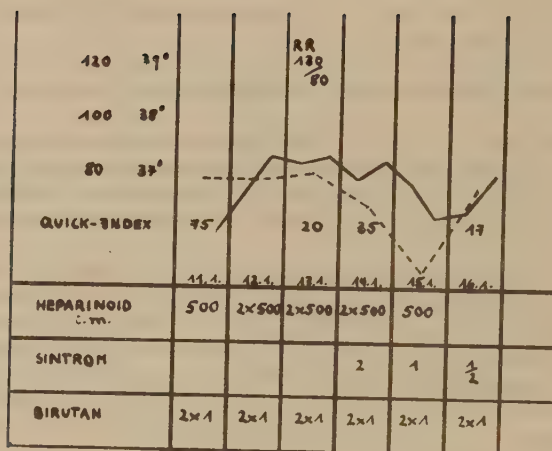
Am 11. 1. 58 wurde sie unter der Diagnose: akute Thrombophlebitis am li. Unterschenkel in die I. Med. Universitätsklinik München eingewiesen.

5 Tage vor der Klinikaufnahme bekam sie Schmerzen an der Innenseite des Unterschenkels bis etwas über das Knie herauf. Am nächsten Tag kam es zu einer Temperaturerhöhung, und es zeigte sich lokal im Gebiet der Krampfader eine entzündliche Rötung und Verhärtung. Das vom Arzt verordnete Penicillin wurde von der Patientin angeblich schlecht vertragen. Trotz Alkoholverbänden und Bettruhe trat am 11. 1. ein Schüttelfrost auf. Die Kranke wurde daraufhin zur stat. Behandlung eingeliefert.

Bei der Aufnahme fanden sich am re. Unterschenkel, besonders an der Innenseite, ausgedehnte Varizen; desgleichen an der Innenseite des li. Unterschenkels, bis zum Knie reichend ein etwa 2-Handflächengrosses, hartes, heisses, rotes und druckschmerzhaftes Venenkonvolut. Ausgeprägte Ödeme waren nicht vorhanden.

Die Behandlung bestand aus 2 mal täglich ein Sup. Butazolidin und 3 mal 1 Birutan, sowie Ruhigstellung des Beines auf einer Schiene und Alkoholverbänden. Vom Tag der Klinikaufnahme an wurde ausserdem Heparinoid verabreicht. Am 1. Tag 500 mg und an den folgenden Tagen je 2 mal 500 mg, am 5. Behandlungstag wieder nur 1 mal 500 mg. Der Quickindex stand am 3. Tag auf 20 %, am 4. Tag auf 35 %. Schon am 4. Behandlungstag wurde zu den 1000 mg Heparinoid noch 2 mal 1 Tablette Sintrom verabreicht, um dann vom 6. Tag an ganz auf Sintrom als Dauertherapie überzugehen.

Nebenerscheinungen der Heparinoidtherapie irgendwelcher Art konnten auch bei dieser empfindlichen Patientin nicht beobachtet werden. Das Krankheitsbild besserte sich rasch. 2 Wochen nach Klinikaufnahme bestand schon fast völlige Schmerzfreiheit. An der Innenseite des Knies konnte jedoch noch ein etwa 5-markstück-grosses, derbes Venenkonvolut getastet werden.



Ste. Ma.
59 J.

2152/57
I. Med. Universitätsklinik München

Essentieller Hypertonus. Thrombophlebitis bei Varicosis.

Die 59 Jahre alte adipöse Patientin machte 1927 eine Kropfoperation durch. Seit 10 Jahren steht sie wegen Krampfadern an beiden Beinen in ärztlicher Behandlung.

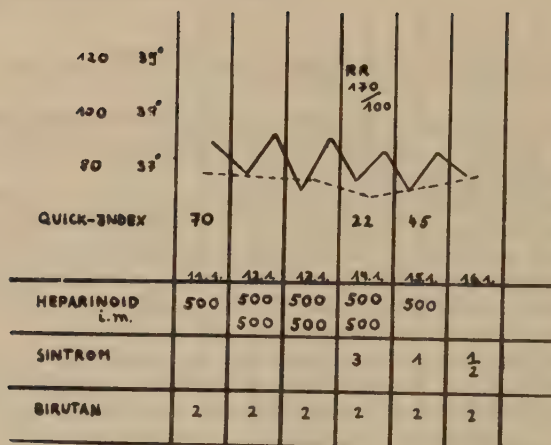
14 Tage vor der Klinikaufnahme traten in der Nacht im linken Bein heftige Schmerzen auf, verbunden mit Schwellung, Rötung und Hitze. Der Hausarzt stellte eine Thrombophlebitis fest und verordnete Alkoholumschläge, Tabletten und i. v. Spritzen. Der Zustand besserte sich daraufhin. Die Patientin wurde aber dennoch zur Weiterbehandlung in die I. Med. Universitätsklinik überwiesen.

Bei der Aufnahme am 11. 1. 58 fand sich ein essentieller Hypertonus von 180/120 mm Hg. Blutbild o. B. An beiden Unterschenkeln zeigte sich deutlich ausgeprägte Varicenbildung. Am linken Bein zog sich ein derber, entzündlicher Varicenstrang an der Innenseite des Unterschenkels, entlang dem Verlauf der Vena saphena bis zur Mitte des Oberschenkels. Ödeme waren nicht vorhanden, die Temperatur war nicht erhöht.

In der Klinik wurde die Therapie mit Alkoholumschlägen weitergeführt. Ausserdem wurde Butazolidin und Birutan verabreicht. Daneben erhielt die Patientin gleich am ersten Tag ihres stat. Aufenthaltes 500 mg Heparinoid i. m., in den folgenden Tagen je 2 mal 500 mg Heparinoid i. m., am 4. Tag ausserdem 3 Tabletten Sintrom. Am 15. 1. wurde die Heparinoiddosis wieder auf 500 mg reduziert, um von nun an auf Sintrom als Dauertherapie überzugehen.

Die Patientin erhielt also zur Einleitung der Antikoagulantientherapie bei ihrer Thrombophlebitis innerhalb 5 Tagen 4.000 mg Heparinoid i. m. In den ersten Tagen trat ein Durchfall auf, der mit Wahrscheinlichkeit auf E-Ruhr-Infektion zurückzuführen ist, und bald wieder einem normalen Stuhlgang Platz machte. Sonst konnten keine Nebenerscheinungen beobachtet werden.

Der Zustand der Patientin besserte sich rasch. Nach 14 Tagen war das Bein fast völlig schmerzfrei. An der medialen Knieseite konnte noch ein etwa 5-Markstück-grosses, derbes, bräunlich verfärbtes Venenkonvolut getastet werden, desgleichen cranial und caudal davon einzelne Venenstränge.



Di. Ve.
33 J.

2168/57
I. Med. Universitätsklinik München

Cholelithiasis, Thrombophlebitis linke Wade.

Frau D. ist eine 33 jährige Patientin in mässigem Allgemeinzustand. Nach einer Uterusamputation wurde sie von einer Frauenklinik mit Verdacht auf Cholelithiasis in die I. Med. Universitätsklinik überwiesen.

Anamnestisch ist zu erfahren, dass die Patientin schon mehrmals Thrombosen und Embolien durchgemacht hatte. Auch nach der ja erst vor kurzem erfolgten Uterusamputation erlitt sie im November 1957 eine Lungenembolie.

Am 1.2.58 kam es in der Med. Klinik zu den Anzeichen einer beginnenden Thrombophlebitis in der linken Wade. Die Patientin klagte über Schmerzhaftigkeit, es zeigte sich leichte Rötung, handbreit unter dem Knie konnte ein derber Knoten getastet werden. Ödeme waren nicht vorhanden, ebenso waren Temperatur und Puls nicht erhöht. Der Unterschenkel wurde auf eine Schiene gelagert und mit Alkoholverbänden behandelt. Am 3.2. erhielt Frau D. ausserdem insgesamt 1.000 mg Heparinoid i.m. und gleichzeitig 2 Tabletten Sintrom. Am folgenden Tag war der Prothrombinindex auf 60 % erniedrigt. An den nächsten 2 Tagen wurden nur noch je 1 1/2 Tabletten Sintrom, jedoch kein Heparinoid mehr verabreicht.

Nach 5 Tagen war die Patientin schmerzfrei. Die entzündliche Rötung war verschwunden. Der Venenknoten unter dem Knie konnte noch schwach getastet werden.

Auch hier waren keinerlei Nebenwirkungen der Heparinoidtherapie zu beobachten.

Ho. Ba.

741/57

37 J.

I. Med. Universitätsklinik München

Zustand nach operativer Sprengung der Mitralklappe, Thrombophlebitis an beiden Unterschenkeln, recidivierende Lungeninfarkte.

Frau H. ist eine 37 jährige Patientin, die 15 Tage nach der operativen Sprengung ihrer Mitralklappenstenose wegen einer Thrombophlebitis der rechten Wade von der Chir. Klinik in die I. Med. Klinik verlegt wurde. Bei dem Herzfehler hatte es sich um ein unreines Mitralklappenventil gehandelt, wobei die hochgradige Mitralklappenstenose mit der Folge eines pulmonalen Hochdrucks im Vordergrund stand. Ursächlich dürfte für diese Klappenveränderung eine im 14. Lebensjahr durchgemachte gelenkrheumatische Entzündung verantwortlich gemacht werden. Seit 1950 bemerkte die Patientin zunehmend Atemnot bei körperlichen Anstrengungen. In den letzten Jahren traten immer wieder cardiale Dekompensationen mit sanguinolentem Sputum auf. Auf Grund einer Herzkatheterisierung wurde trotz des pulmonalen Hochdrucks und der inzwischen eingetretenen Arrhythmie dringend zur Operation geraten. Die Operation fand am 3.12.57 statt.

Postoperativ blieb der Verlauf frei von wesentlichen Komplikationen. Nach einigen Tagen entwickelte sich jedoch eine mittelgradige Thrombophlebitis an der rechten Wade. Neben Ruhigstellung auf einer Schiene wurde mit Hirudoidsalbe und Alkoholverbänden, sowie mit täglichen Gaben von Butazolidin behandelt. Die Patientin wurde dann in die I. Med. Klinik verlegt.

Hier bestand die Behandlung weiter aus Ruhigstellung auf einer Schiene und Alkoholverbänden.

Die Patientin befand sich um diese Zeit in einem ausreichenden AZ. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute waren gut durchblutet. Es bestand keine Lippencyanose. Am Hals fand sich beiderseits eine leichte Struma.

Der linke Thorax wurde etwas geringer beatmet als der rechte. Ebenso waren die Lungen links etwas geringer atemverschieblich, als rechts. Aukultat. fand sich unterhalb und oberhalb der Operationsnarbe leichtes pleuritisches Reiben. Sonst über der ganzen Lunge verschärftes Atmen. Die rechte Herzgrenze war 1 QF nach rechts, die linke Herzgrenze 1 QF nach links verbreitert. Es bestand eine absolute Arrhythmie vom schnellen Typ. Über allen Ostien gespaltenes 1. Ton. Unreiner 2. Ton, Systolikum und Diastolikum. Die Leber war oberhalb des rechten Beckenkammes tastbar. An beiden Unterschenkeln, besonders aber rechts, zeigten sich mehrere derbe, schmerzhafte Knoten.

Verlauf:

In der Med. Klinik bestand die Behandlung weiter aus Ruhigstellung auf einer Schiene mit Alkoholverbänden.

Am 2. Tag wurde mit der Anticoagulantientherapie in Form von Heparinoid-Injektionen begonnen.

Und zwar in folgender Dosierung:

19. 12.	4 mal 300 mg	= 1.200 mg
20. 12.	4 mal 250 mg	= 1.000 mg
21. 12.	4 mal 200 mg	= 800 mg
22. 12.	4 mal 200 mg	= 800 mg
		3.800 mg

Am 4. Tag wurde zusätzlich zu den 800 mg Heparinoid noch 2 mal 1 Tablette Sintrom gegeben, um von da an auf Sintrom als Dauertherapie überzugehen.

Die Patientin hatte also zunächst innerhalb 4 Tagen 3.800 mg Heparinoid erhalten, die sie ohne jegliche Nebenerscheinungen vertrug. Der Quickindex stand am 2. Tag noch auf 70. Es durchzusetzen, dass die Blutentnahme in einem gewissen Zeitabschnitt bezüglich der letzten Injektion erfolgte, erwies sich klinisch als ausserordentlich schwierig. Es ist daher wahrscheinlich, dass bei dieser Patientin, bei der der Quickindex eine ungenügende Senkung erkennen lässt, dieser Effekt der Minderwirkung dadurch vorgetäuscht ist, dass die Blutentnahme ganz in der Periode der abklingenden Wirkung erfolgte.

Die Dicumarintherapie mit Sintrom wurde in den nächsten Wochen fortgesetzt. Unter dieser kombinierten Behandlung, das heisst, zunächst Einleitung der Therapie mit hohen Dosen des schnell wirkenden und besser steuerbaren Heparinoids mit folgendem Übergang auf Sintrom, besserte sich die Thrombophlebitis weitgehend und rasch.

Anfang Januar kam es unter Sintrom bei einer Prothrombinaktivität, die zwischen 27 % und 69 % schwankte, zu wiederholten Lungeninfarkten, die ihren Ursprung in dem dilatierten rechten Herzen fanden: Die Patientin spürte am 8. 1. 58 wiederholt leichte stechende Schmerzen in beiden Lungenunterfeldern. Gleichzeitig stieg die Temperatur über 39 Grad an. Nach weiteren 2 Tagen trat dann der erste richtige Lungeninfarkt auf mit stechenden Schmerzen im linken Thorax, Kurzatmigkeit, Husten und Brechreiz. Blutiges Sputum wurde nicht entleert. Auf Ruhigstellung und entsprechender Therapie trat Besserung ein. Als sich am nächsten Tag der Infarkt wiederholte, wurde Sintrom abgesetzt und vom folgenden Tag an wieder das besser dosierbare Heparinoid gegeben, in täglichen Dosen von 2 - 3 mal 100 - 150 mg i. m. Als Kontrolle diente weiter die Prothrombinbestimmung. Die Temperatur wurde mit Antibioticis beherrscht. Dennoch kam es am 15. 1. zu einem Thrombophlebitis-recidiv am rechten Unterschenkel, das aber durch die weiterlaufenden Gaben von Heparinoid rasch gebessert werden konnte. 6 Tage später trat unter einer Prothrombinaktivität von 47 % ein erneuter

Lungeninfarkt auf, vom 22.1. - 27.1. wurden deshalb täglich 100 mg Heparinoid und zusätzlich Sintrom verabreicht. Ab 27.1. ging man wieder allein auf Sintrom über. In der Zwischenzeit hatte sich die Patientin auch einigermaßen erholt.

Insgesamt bekam Frau H. in dieser Periode von recidivierenden Lungeninfarkten in einem Zeitraum von 17 Tagen 3.800 mg Heparinoid i. m. , die sie ebenfalls ohne Nebenerscheinungen vertrug.

Schl. Th.
54 J.

2274/57
I. Med. Universitätsklinik München

Thrombophlebitis am linken Unterarm.

Es handelt sich hier um eine 54 jährige Patientin in stark reduzierten Allgemeinzustand, die wegen Cholecystopathie und Herzmuskel-schaden stationär aufgenommen wurde.

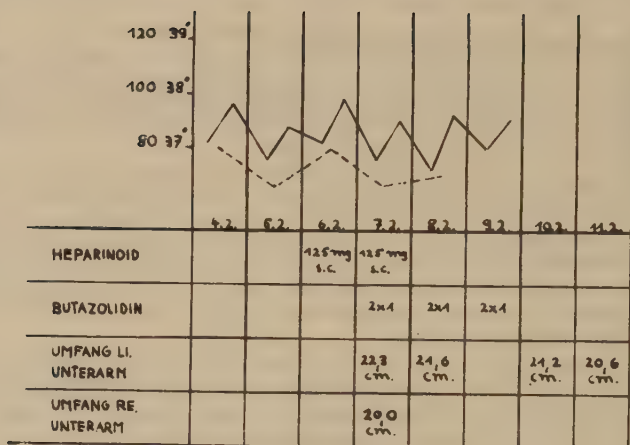
Nach 10 tägigem Krankenhausaufenthalt entwickelte sich am linken Unterarm eine akute Thrombophlebitis. Die Innenseite des Unterarms war entzündlich gerötet und geschwollen. Ein derber, druck-schmerzhafter Venenstrang zog sich vom Handgelenk bis in die Ellenbeuge. Im oberen Drittel des Unterarms fand sich eine kleinhand-teilergrösse, derbe und schmerzhaft Infiltration. Die Temperatur war bis zu 38 Grad erhöht.

Die Behandlung bestand aus Alkoholumschlägen und Ruhigstellung auf einer Schiene. Ausserdem wurde an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Heparinoid an der Innenseite des linken Unterarms, handbreit oberhalb des Handgelenks in der Nähe der entzündeten Vene s.c. injiziert. An beiden Tagen war es 1/2 ccm der 25 % Lösung, also gleich 125 mg.

Nach der 2. Dosis betrug die Umfangsdifferenz zwischen rechtem und linkem Unterarm noch 2,3 cm, am folgenden Tag noch 1,6 cm. Gleichzeitig konnte eine beträchtliche Verminderung der Härte und Schmerzhaftigkeit beobachtet werden.

Nach weiteren 2 Tagen, während der weiter mit Ruhigstellung und Alkoholverbänden behandelt wurde, bestand die Differenz nur noch aus 1,2 cm. Die derbe Infiltration hatte sich fast völlig zurückgebildet, ein Venenstrang war noch tastbar.

Die Patientin hat das s.c. injizierte Heparinoid ohne jegliche Nebenerscheinungen vertragen. Durch vorherige Lokalanästhesie mit Novocain waren die Injektionen schmerzlos. Auch an den Injektionsstellen kam es zu keinen hämorrhagischen oder entzündlichen Nebenerscheinungen. Dabei war eine ausserordentlich rasche Besserung des Krankheitsbildes zu beobachten.



Ge. El.

69 J.

2035/57

I. Med. Universitätsklinik München

Thrombophlebitis rechter Unterschenkel, Coxarthrose.

Die seit einiger Zeit völlig taube, 69 jährige Patientin wurde schon vor einem Jahr wegen heftiger arthritischer Beschwerden im rechten Knie und in der rechten Hüfte mit Bestrahlungen behandelt. Am 29. 12. 57 wurde die Patientin zur Röntgenuntersuchung und zur stat. Behandlung in die I. Med. Universitätsklinik München eingewiesen.

Röntgenologisch konnte eine sehr schwere Coxarthrose mit weitgehender Knorpelzerstörung und reaktiven Sklerosen mit Randwülsten festgestellt werden. Weiter zeigten sich schwere degenerative Veränderungen an der BWS, sowie an der mittleren und unteren LWS.

Verlauf:

Die Behandlung in der Klinik bestand aus Fangopackungen und Röntgenbestrahlungen der rechten Hüfte. Am 20. 1. machten sich, wahrscheinlich im Zusammenhang und als Folge der Röntgenbestrahlung, Anzeichen einer beginnenden Thrombophlebitis am rechten Unterschenkel bemerkbar: Die Patientin klagte über Schmerzen in der rechten Wadegegend, es bestand dort auch deutliche Druckschmerzhaftigkeit. Venenstränge oder knotige Verdickungen konnten nicht mit Sicherheit getastet werden. Die Temperatur war nicht erhöht.

Die vorbeugende Therapie begann sofort mit Ruhigstellung des Beines auf einer Schiene und Alkoholumschlägen. Ausserdem erhielt die Patientin Anticoagulantien in Form von Heparinoid i. m. Am 20. 1. zunächst 400 mg und an den beiden folgenden Tagen je 200 mg. Von da an wurde Sintrom als Dauertherapie weitergegeben. Nach den 400 mg Heparinoid des 1. Behandlungstages war der Prothrombinindex auf 70 % gesunken, am Tage nach der letzten Heparinoidgabe stand er auf 40 %.

Mit dieser kombinierten Behandlung, Heparinoid - Sintrom, war es möglich, die Thrombophlebitis in ihrem Anfangsstadium völlig aufzufangen. Schon nach einigen Tagen war die Schmerzhaftigkeit in der rechten Wade geschwunden, nach 1 Woche konnte die Patientin das Bett verlassen und umhergehen.

Frau G. erhielt innerhalb 3 Tagen 800 mg Heparinoid. Weder subjektiv noch objektiv wurden störende Nebenerscheinungen bemerkt. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Gewichtsabnahme von 1,1 kg in der Zeit vom 20. 1. bis 27. 2. auf Heparinoid zurückgeführt werden kann.

Ge. Kä.
67 J.

1567/57

I. Med. Universitätsklinik München

Dekompensierter Hochdruck, Varikosis beider Unterschenkel.

Die 67 jährige Patientin steht seit 1 1/2 Jahren wegen Herzbeschwerden und vermuthlicher Nephrosklerose in ärztlicher Behandlung. Da sich ausserdem in den letzten Wochen vor der jetzigen Klinikaufnahme eine Anämie von 38 % Hb, eine BKS von 6 o/100 mm, deutliche Gewichtsabnahme und Abneigung gegen Fleisch zeigte, wurde die Patientin von ihrem Hausarzt mit der Fragestellung, ob ein Malignom vorliege, in die Klinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme fand sich eine mässige Lippencyanose, sowie vermehrte Venenzeichnung auf der Brust. Über der ganzen Lunge, zunehmend nach basal, feuchte RGs. Die linke Herzgrenze lag 2 QF ausserhalb der MCL, nach rechts war das Herz 2 QF über den Steralrand hinaus verbreitert. Auscultatorisch konnte ein systol. Geräusch festgestellt werden, P_2 war leicht akzentuiert. RR 2 15/110 mm Hg.

An beiden Unterschenkeln bestanden deutlich ausgeprägte Varizen. An der Innenseite des linken Unterschenkels abheilendes Ulcus cruris. Esbach 1 %.

In der Klinik wurde die Patientin diätetisch, sowie mit Stroph. und DHT behandelt. Anfang November ging man ausserdem zu Infusionen mit Glucose, NaCl, Stroph., Vitamin B₁ und C über. Das Allgemeinbefinden blieb aber nach wie vor schlecht, es bildete sich ein praeurämisches Krankheitsbild mit zeitweiliger Rest-N-Erhöhung bis zu 108,4 mg%. Die Urinausscheidung war fast immer extrem vermindert. Der Blutdruck hielt sich auf Werten um 200 mm Hg.

Mitte November entwickelte sich ausserdem am linken Unterschenkel eine akute Thrombophlebitis. Am 20. 11. und am 27. 11. wurde deshalb lokal in der medialen Kniegegend, in der Nähe der Vene, nach vorheriger Novocain-Anästhesie 500 mg = 2 ccm der 25 % Lösung s.c. injiziert. Im Verlauf der folgenden Tage entwickelte sich an dieser Stelle ein subcutanes Hämatom, das allmählich in eine oberflächliche Nekrose überging. Die Haut darüber wurde abgestossen. Nennenswerte entzündliche Nebenwirkungen waren nicht vorhanden. Auf konservative Behandlung mit Aristamidgel und Ruhigstellung trat langsame Heilung ein.

Aber noch Mitte Januar, also 8 Wochen später, fand sich ein markstückgrosser Gewebsdefekt an jener Stelle. Ausserdem kam es während der Heparinoidgaben in dem alten, abheilenden Ulcus cruris der linken Knöchelgegend zu leichteren Hämorrhagien. 2 Tage nach der 1. Heparinoidgabe war der Quickindex immer noch auf 65 % erniedrigt. Am Tage nach der 2. Heparinoidinjektion, welche erst

nach 7 Tagen erfolgte, hatte der Quickindex einen Wert von 35 %. Erst nach weiteren 6 Tagen war der Quickindex wieder auf 85 % angestiegen. Die Ursache dieser unverhältnismässig lange andauernden Senkung des Quickindex auf eine Dosis von je 500 mg Heparinoid wird in dem präurämischen Krankheitsbild zu suchen sein.

In Fällen von suburämischen Zuständen ist die s.c. Injektion von Heparin und Heparinoiden nicht zweckmässig, da die Urämie und Suburämie aus verschiedenen Gründen eine hämorrhagische Diathese darstellt. Z.B. ist die Gewebsthrombokinase im Gehirn deutlich herabgesetzt, was von Thies bestätigt wurde.

Ausserdem ist festgestellt, dass auch die Gefässe in diesem Zustand eine Schädigung und Mindervitalität haben..

Die Beobachtung, dass bei Nierenschädigung der Quickindex so lange gesenkt sein kann, lässt es möglich erscheinen, einen Gerinnungstest auf physiologischer Grundlage auszuarbeiten, weil das Heparinoid, so weit bisher bekannt, im Organismus nicht, bzw. nur sehr geringfügig abgebaut wird, und praktisch nur durch die Niere ausgeschieden wird, während hinsichtlich alpha-Heparin bekannt ist, dass es durch die Heparinase depolymerisiert, als molekülverkleinertes Uroheparin ausgeschieden wird (Marx). Grundsätzlich zeigt die Beobachtung der langen Persistenz der Heparinoidwirkung, dass bei Patienten, bei denen eine Nierenschädigung angenommen werden muss, eine längere Beobachtungsdauer die Voraussetzung ist.

Wa. Lu.

21 J.

1851/57

I. Med. Universitätsklinik München

Tiefe Thrombophlebitis am linken Bein bei einer Graviditas im mens 7.

Eine tiefe Thrombophlebitis am linken Bein entwickelte sich bei einer 21 Jahre alten Gravidem im 7. Monat. 3 Jahre vorher hatte die Patientin im Anschluss an eine Appendektomie eine Lungenembolie durchgemacht.

8 Tage vor der jetzigen Klinikaufnahme bemerkte Frau W. eine leichte Anschwellung am linken Knie, die aber auf vom Arzt verordnete Umschläge und Tabletten bald wieder zurückging. Zu gleicher Zeit stellte sich jedoch eine schmerzhaft Anschwellung am linken Oberschenkel ein, die Gehen und eine Streckung des Beines unmöglich machte.

Bei der stationären Aufnahme fanden sich beiderseits geringe praetibiale Ödeme, keine Varizen. Die Streckung des linken Unterschenkels war schmerzhaft eingeschränkt. Die linke Wadegegend erwies sich als deutlich druckschmerzhaft. Im Umfang war der linke Oberschenkel dicker als der rechte. Die Oberschenkelinnenseite war ebenfalls druckschmerzhaft. Lymphdrüsenvergrößerungen in den Leistenbeugen konnten nicht getastet werden.

RR 120/70 mm Hg. Ausserdem bestand eine Anämie von 74 % und 3,08 Mill Ery.

Verlauf:

Die Patientin wurde zunächst mit Hochlagern des Beines sowie Alkoholumschlägen und zusätzlich mit Hostamycin und Pyramidon behandelt.

Da der Zustand sich nicht wesentlich besserte, begann man am 5. Tag nach Klinikaufnahme eine Anticoagulantientherapie mit Heparinoid, und zwar zunächst je 2 mal am Tag 500 mg subcutan unter die Achillessehne nach vorheriger Lokalanästhesie mit Novocain.

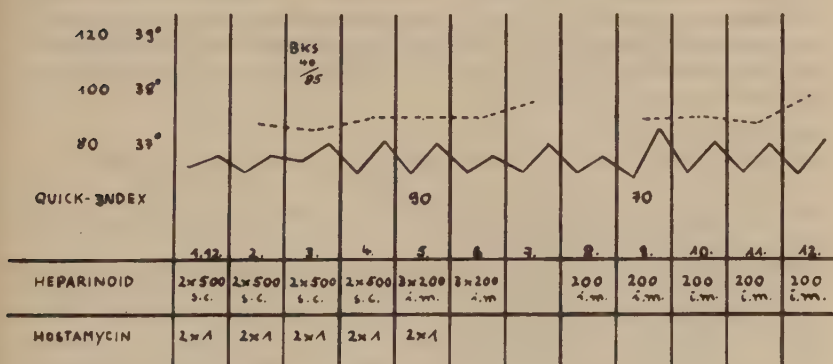
Diese Art der Applikation wurde jedoch lokal von der Patientin nicht vertragen. Es zeigten sich im Gebiet der Injektionen schmerzhaft Nachreaktionen, sowie entzündliche Rötung, was für eine Sekundärinfektion der Injektionsstellen sprechen würde.

Nach 4 Tagen wurde deshalb auf intraglutale Injektionen übergegangen. Zunächst 3 mal 200 mg/die und dann weitere 5 Tage 1 mal 200 mg/die. Bei den intramuskulären Injektionen traten keinerlei Nebenerscheinungen auf. Eine deutliche Senkung des Prothrombinindex wurde nicht erreicht, wie es auch in Anbetracht der Schwangerschaft nicht ohne Probleme war. Der Quickindex hielt sich zwischen 90 und 70.

Am 16. Tag nach Klinikaufnahme wurde Heparinoid abgesetzt. Die Patientin war beinahe schmerzfrei, das Bein konnte wieder gestreckt werden. Nach einigen weiteren Tagen war das Bein auch wieder belastungsfähig. Frau W. konnte auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen werden.

Die Patientin erhielt bei einem Gewicht von 67,8 kg innerhalb 12 Tagen 6.200 mg Heparinoid. Die 4.000 mg, die zunächst in einem Zeitraum von 4 Tagen subkutan verabreicht wurden, hatten lokal entzündliche Erscheinungen zur Folge, möglicherweise, weil eine Auflegung einer Aureomycinsalbe mit Heftpflaster übersehen wurde.

Inwieweit die hier andersartige Reaktion des Schwangerenplasmas in dem Quickindex-Test zu Stande kommt, steht dahin. Es ist bekannt, dass die Gerinnungsfaktoren 1, 2, 4 und 7 sich in der Schwangerschaft sehr erheblich vermehren können. Es könnte sein, dass die Antihumanhirnthrombokinas-Wirkung des Heparinoids in dem durch die Schwangerschaft veränderten Plasma eine deutlich geringere wäre.



Le. The.
57 J.

1079/57
I. Med. Universitätsklinik München

Arterielle Embolie im linken Unterschenkel, dekompensierter Hypertonus, Myocardschaden, Varizen.

Die 57 Jahre alte Patientin wurde am 5.11.57 unter der Diagnose: arterielle Embolie im linken Unterschenkel, in die I. Med. Universitätsklinik München eingewiesen. 4 Wochen vorher lag sie wegen einer Thrombophlebitis des linken Unterschenkels in derselben Klinik. Bis zu ihrer jetzigen Aufnahme hatten seitens der Beine keinerlei Beschwerden bestanden.

Am 3.11.57 bemerkte die Patientin eine zunehmende Müdigkeit und Inappetenz. Dabei stellte sie abends leicht erhöhte Temperatur fest. Am 4.11. überfiel sie beim Aufstehen am Morgen plötzlich ein starkes Schwächegefühl, verbunden mit heftigem Herzklopfen, Übelkeit ohne Erbrechen, Schwindel, ausserdem Druck und Stiche in der Herzgegend. Die folgende Nacht war ruhig. Am nächsten Tag, also am Tag der Aufnahme in die Klinik, verspürte die Patientin beim Gang zur Toilette ganz plötzlich einen sehr heftigen Schmerz im linken Unterschenkel. Das Bein wurde weiss, gefühllos und steif. Der zugezogene Hausarzt vermutete eine Embolie und veranlasste sofortige Einweisung in die Klinik.

Befund am 5.11.57:

53 jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Gesicht gerötet, Lippen leicht zyanotisch. An den Lungen konnte perkutorisch und auskultatorisch kein krankhafter Befund erhoben werden.

Der Herzspitzenstoss war nicht palpabel. Die linke Herzgrenze lag 1 QF ausserhalb der Medioclavicularlinie. Über allen Ostien fand sich ein deutliches Systolikum mit paukendem ersten Ton. A₂ betont. Herzaktion regelmässig und tachycard. Blutdruck 190/110 mm Hg, Puls 116 in der Minute, Temperatur 39,0 Grad Celsius.

An beiden Unterschenkeln fanden sich oberflächliche und tiefe Varizen. Der linke Unterschenkel und der linke Fuss waren deutlich kälter als rechts und blass-livide verfärbt. Weiter bestand eine Hyperaesthesie der Haut im Bereich des ganzen linken Fusses. Die Pulse der Arteria dors. pedis und tib. post. waren links nicht palpabel. Auf Grund der Anamnese kann angenommen werden, dass es sich um eine arterielle Embolie nach einem Herzinfarkt, der am 4.11. stattgefunden hatte, handelt.

Verlauf:

Mit der Anticoagulantientherapie in Form von Heparinoid wurde sofort begonnen. Und zwar erhielt die Patientin am ersten Tag 500 mg

i. m. und weitere 2 mal 200 mg i. v. ~ Der Prothrombinindex sank darauf bis zum Nachmittag des gleichen Tages auf einen Wert von 30 %.

In der Nacht vom 5. 11./6. 11. erfolgte um 24 Uhr eine weitere Gabe von 500 mg Heparinoid i. v., was eine Erniedrigung des Prothrombinindex auf 25 % zur Folge hatte. Erst am folgenden Nachmittag stieg er wieder auf 29 % an.

Im Verlauf der nächsten beiden Tage hielt sich der Index, trotz der verhältnismässig geringen Gaben von 200 mg/die, auf gleicher Höhe von 29 %. Ursächlich dürfte dafür wohl eine verzögerte Ausscheidung des Heparinoids in Frage kommen, wofür in diesem Falle die dekompensierten Kreislaufverhältnisse, sowie eine mässige Insuffizienz der Nieren, kenntlich an einer geringen Eiweiss-Ausscheidung im Harn, verantwortlich zu machen sind.

Am 5. Behandlungstag war der Prothrombinindex wieder auf 68 % erhöht. Es wird dies als ein Zeichen einer regelrechten Ausscheidung und eines normalen Abbaues auf Grund der inzwischen gebesserten Kreislaufverhältnisse gewertet werden können. Die Heparinoiddosis konnte deshalb gefahrlos auf 2 mal 500 mg i. v./die gesteigert werden.

Das Allgemeinbefinden der Patientin, sowie die Durchblutung des Unterschenkels, hatte sich gleich in den ersten Tagen der Therapie mit Heparinoid, sowie Eupaverin, Supracillin, Strophantin und Sedaraupin wesentlich gebessert. Die Temperaturdifferenz zwischen rechtem und linkem Fuss bestand jedoch noch immer, auch waren die Fusspulse links nicht zu tasten. Die Temperatur hielt sich zwischen 38 Grad und 39,3 Grad.

Um auf Sintrom als Dauertherapie überzugehen, wurde am 7. Tag nach Klinikaufnahme begonnen, das Heparinoid zu reduzieren. Die Kranke erhielt zunächst zu 2 mal 500 mg Heparinoid 3 mal 1 Tablette Sintrom, am folgenden Tag nur noch die Hälfte Heparinoid und 2 mal 1 Tablette Sintrom. Vom 9. Tag an wurde nur noch Sintrom gegeben. Die jeweilige Dosis richtete sich nach dem Quickindex, der auf einer Stufe zwischen 20 und 30 % gehalten werden sollte.

Die Durchblutung des Beines besserte sich weiterhin. Ende November, also nach 2 - 3 Wochen, hatte die Patientin in Ruhe keine Schmerzen mehr im linken Bein, nach weiteren 2 - 3 Wochen war auch hinsichtlich der Wärme kein Unterschied zwischen rechts und links mehr festzustellen. Die Fusspulse links liessen sich nicht tasten. Ende Dezember wurde mit vorsichtiger physikalischer Behandlung in Form von Streichmassage und Bewegungen begonnen. Im Januar, also nach 8 Wochen, hatte sich der Zustand so gebessert, dass auch bei Belastung im Bereich des Fusses keine Beschwerden mehr auftraten.

Insgesamt erhielt die Patientin bei dieser art. Embolie im linken Unterschenkel innerhalb 8 Tagen 5.300 mg Heparinoid, davon 4.800 mg i. v. und 500 mg i. m. Objektiv und subjektiv besserte sich das

Wi. Fr.
75 J.

45/58
I. Med. Universitätsklinik München

Arterielle Thromboembolie, Zustand nach Herzinfarkt, Hypertonie, Diabetes mell.

Es handelt sich in diesem Fall um eine art. Thromboembolie im linken Bein bei Hypertonie und Diabetes mell., die 11 Tage nach einer Bauchbruchoperation aufgetreten war.

Die Patientin bemerkte an diesem Tag ein pelziges Gefühl im linken Bein, auf dem sie nicht mehr stehen konnte. An einen eigentlichen, plötzlich auftretenden Schmerz kann sie sich nicht erinnern.

Bei der Aufnahme war das Bein vom Knie an blau und kalt. Der Femoralarterienpuls in der Leistenbeuge war nicht tastbar. Die Kolateralversorgung des Oberschenkels war zunächst noch relativ gut.

Es wurde mit Herzglykosiden behandelt, ohne dass allerdings der Herzzustand wesentlich dadurch gebessert wurde. Ausserdem erhielt die Patientin gefässerweiternde Mittel, laufend Ronicol und Eupaverin. Trotz der Operationswunde wurde gleich am 1. Tag mit der Anticoagulantientherapie in Form von Heparinoid begonnen, und zwar am 1. Tag 4 mal 250 mg i.v. und 1 mal 250 mg i.m.

In den folgenden Tagen erhielt sie an Heparinoid i.m.

2. Tag 3 mal 250 mg

3. Tag 4 mal 300 mg

4. Tag 4 mal 400 mg

5. Tag 4 mal 400 mg.

Der Prothrombinspiegel hielt sich auf Werten zwischen 80 % und 45 %. Am Todestag war er auf 21 % abgesunken.

Trotz dieser Therapie nahm die Durchblutungsstörung am linken Bein zu. 2 Tage vor dem Tode wurde auch das rechte Bein befallen, teilweise akut embolisch, teilweise langsam fortschreitend. Der Prozess war jetzt symmetrisch. Kälte und Blaufärbung stiegen allmählich beiderseits am Oberschenkel zur Leistenbeuge und bis zum Unterbauch an.

Am 6. Tag erfolgte der Exitus an Herz- und Kreislaufversagen. Der autopsische Befund ergab die Zeichen der Hypertonie mit Herzhypertrophie und allgemeiner Gefässklerose, bes. auch Coronarsklerose. Dabei war ein grösserer Myocardbezirk an der Vorderwand schwierig umgewandelt im Sinne eines alten abgelaufenen Herzinfarktes. In diesem Bereich waren jedoch auch frische wandständige Herzthromben vorhanden. Auch in der Aorta waren grosse wandständige Thromben vorhanden. An der Teilungsstelle und den arteriae Iliacae fanden sich Embolie und Thrombosen, welche das Lumen verlegten. Auch die weiteren Femoralarterien waren durch Thromboembolie völlig verlegt. Die Nieren wiesen zahlreiche kleinere In-

farktnarben auf. Retrospektiv hat es sich also um einen essentiellen Hypertonus und allgemeine und coronare Arteriosklerose gehandelt. Bereits vor längerer Zeit, möglicherweise zur Zeit der 1. Operation ist es zu einer stummen Infarzierung des Myocards gekommen. Möglicherweise war dadurch eine Herzinsuffizienz bedingt gewesen. Sicherlich sind Nieren und möglicherweise auch Beingefäße schon damals durch kleine Herzthromben embolisiert worden. Der thromboembolische Prozess ist gelegentlich der jetzigen Operation wieder in Gang gekommen, wozu Ruhelage, mangelnde Herzleistung und Freisetzung von Gewebsthrombokinase beigetragen haben mögen. Für den weiteren Verlauf war die Stärke der bereits bestehenden Gefäßveränderungen entscheidend, sodass ein Fortschreiten auch durch Antikoagulantien nicht verhindert werden konnte. Bei der jetzigen Embolie dürften die Thromben teils dem Herzen, teils und wohl vorwiegend auch der Aorta entstammt haben, wobei es bei den schlechten Kreislaufverhältnissen leicht zu weiterschreitender Thrombosierung kam.

Fi. In.
18 J.

3056/58
II. Med. Universitätsklinik München

Embolie der Art. centralis retinae.

Die 18 jährige Patientin kommt zur Durchuntersuchung, weil nach mehrmaliger, intensiver Sonnenbestrahlung eine Embolie der Art. centr. retinae im Bereich eines Astes aufgetreten ist.

Zunächst besteht Verdacht auf eine verrucöse Endocarditis. Dieser kann jedoch nach eingehenden, diesbezüglichen Untersuchungen nicht aufrecht erhalten werden.

Unter anderem wurde die Patientin auch mit G 31 150 behandelt. Sie erhielt am 1. Tag der Behandlung 200 mg Heparinoid i.m. an den folgenden 2 Tagen je 2 mal 200 mg i.m.

Am 3. Tag, nach insgesamt 1.000 mg Heparinoid stand der Quick-index auf einem Wert von 48. Die Patientin wies an diesem Tag nach mehrstündigem Gehen eine Cutis marmorata auf, die sich jedoch mit der Hand ausstreichen liess. Es handelte sich dabei also nicht um ein hämorrhagisches Zustandsbild.

Die Heparinoidtherapie wurde aber dennoch abgebrochen. Nach 2 weiteren Tagen wurde die Patientin aus der stationären Behandlung entlassen.

La. Ma.
60 J.

2719/57

I. Med. Universitätsklinik München

Arterielle Embolie der rechten Art. Femoralis.

Es handelt sich hier um eine 60-jährige Patientin mit art. Embolie im Bereich der Art. Femoralis. Ausserdem bestand ein mittelschwerer Diabetes, der unter 6, 8, 6 E Insulin kompensiert werden konnte. Weiter fand sich ein Hypertonus bis zu 230/120 mm Hg, sowie eine absolute Arrhythmie mit grober Schädigung im Vorhof und Kammerbereich.

Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in einem allgemein reduzierten KZ bei gutem EZ. Das Körpergewicht betrug bei einer Grösse von 160 cm 78,7 kg. Die Lippen waren cyanotisch, die Haut allgemein etwas pastös-ödematös und feucht. Die sichtbaren Schleimhäute waren nur mässig durchblutet. Daneben zeigte sich eine deutliche Kurzatmigkeit, die Patientin konnte nur halb aufgerichtet im Bett sitzen; auch machte sie einen benommenen Eindruck und gab auf die gestellten Fragen nur sehr schwerfällig Antwort. An Kopf und Hals konnte kein krankhafter Befund erhoben werden. Aukultat. fanden sich in beiden Lungen-Unter- und Mittelfeldern einzelne feuchte RG/s. Das Herz war 1 1/2 QF nach rechts und 2 QF nach links verbreitert. Es war hochgefrängt, die Herztaille verstrichen. Aukultat. konnte es infolge der bestehenden Tachycardie (140, A. Radialis 100) nicht sicher beurteilt werden. Milz und Leber waren vergrössert. Im EKG grobe Schädigung im Vorhof und Kammerbereich.

Extremitäten: Rechtes Bein: Nach dem in der Nacht vor der Aufnahme aufgetretenen plötzlichen Schmerz in der Knöchelgegend, konnte man jetzt die Fusspulse nicht mehr tasten. Der Fuss fühlte sich extrem kühl an und war leicht livide verfärbt. Auch die Wade war wesentlich kälter, als vergleichsweise die linke.

Varizenknoten oder Zeichen einer akuten Thrombophlebitis konnten nicht nachgewiesen werden.

Beide Beine wiesen an den Unterschenkeln eine glänzende, rissige Haut auf, wie man es nach Rückgang von Ödemen beobachtet, die längere Zeit bestanden. Auch jetzt zeigte sich im Bereich der Knöchel eine teigige Schwellung, die nur langsam verschwand. In einem Zeitraum von 13 Tagen wurde die Patientin neben intraarteriellen Injektionen von ATP und Ronicol mit G 31 150 behandelt.

Die durchschnittliche Tagesdosis betrug zunächst 800 mg, später 400 mg und 300 mg. Der Quickindex konnte damit auf Werten um 50 gehalten werden. Insgesamt erhielt die Patientin in einem Zeitraum von 13 Tagen 6.950 mg Heparinoid. Irgendwelche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Da es jedoch trotz aller Massnahmen zu keinem dauernden Erfolg kam und sich der mangelhaft durchblutete Bezirk allmählich demar-

Fa.
41 J.

47/58

I. Med. Universitätsklinik München

Zustand nach supraapicalem Herzinfarkt mit Fernembolie am rechten Bein.

Bis zum 30. Lebensjahr hat der Patient überdurchschnittlich viel Sport getrieben.

Am 23.3.58 machte der Patient bei kaltem, stürmischem aber sonnigem Wetter eine Ski-Bergtour mit 2 1/2 stündigem Aufstieg. Er fühlte sich danach etwas übernommen. 4 Tage verbrachte er in 2.400 m Höhe. Bei der Abfahrt am 27.3. - es war sehr heiss, Föhn und ein Höhenunterschied von 1.200 m - musste er kurz vor dem Ziel nach 2 stündiger Fahrt anhalten, weil er ganz plötzlich das Gefühl hatte, der Brustkorb würde gesprengt und das Herz fiele heraus. Über der gesamten Brust verspürte er heftigen Schmerz, der aber weder in die linke Schulter, noch in den linken Arm, noch in das Abdomen ausstrahlte. Es traten auch keine Angstgefühle auf. Der herbeigerufene Arzt stellte Kreislaufversagen fest und verordnete Bettruhe, Myocardon und Schlaftabletten.

Der Patient fühlte sich bald wieder wohl, suchte aber nach 2 Tagen doch die Ambulanz der Med. Universitätsklinik auf. Hier stellte man einen Herzinfarkt über der Spitze fest und riet zu 5 Wochen Bettruhe unter Kontrolle des Hausarztes.

Am 7.4. - der Patient hielt die Bettruhe nicht ein - verspürte er ein leichtes Ziehen in der rechten Wade, das aber am nächsten Tag wieder verschwand.

Als er am 9.4. den Ofen anfeuerte, hatte er plötzlich das Gefühl, sein Knochen bräche in der Wade auseinander. Er legte sich sogleich hin, worauf der Schmerz nach etwa 15 Min. besser wurde. Dabei beobachtete er, dass das rechte Bein von der Mitte der Wade bis zu den Zehenspitzen weiss und kalt wurde. Er wurde dann sogleich in die Klinik eingewiesen.

Es handelte sich um einen 41 jährigen Patienten von sportl.-asthenischem Aussehen, der etwas hinkend, wegen Schmerzen im linken Bein, in die Klinik kommt.

Bei der Aufnahme war das Herzperk. nicht verbreitert, der Spitzenstoss im 5. ICR in der MCL, nicht hebend und nicht verbreitert.

Es fand sich kein pericarditisches Reiben. Die Herzöne waren mässig laut, rein, regelmässig, geringgradig beschleunigt.

Im EKG zeigte sich ein Zustand nach ausgedehntem Vorderwandinfarkt. Das rechte Bein fühlte sich vom Fuss bis zum Knie hin kühl an. Der Puls der Art. dorsalis pedis, der Art. tibialis post. und der Art. popl. war nicht tastbar. Die Zehen waren schwer beweglich, die Grosszehe, und besonders die 4. und 5. Zehe fühlten sich sehr kalt an und waren livid blaurot verfärbt.

Die Lagerungsprobe am rechten Bein ergab eine weitgehende Durchblutungsstörung, d.h. völliges Fehlen je_licher Blutversorgung am Unterschenkel von der Mitte an und am Fuss.

Es handelte sich damit bei dem Patienten um eine vom Herzen ausgehende Embolie der rechten Art. femoralis mit weitgehender Aufhebung der Durchblutung am rechten Unterschenkel.

Es wurde sofort mit der Anticoagulantientherapie im Form von Heparinoid begonnen..

An den ersten beiden Behandlungstagen erhielt der Patient jeweils in 6-stündigen Abständen 1 Amp. Depot-Heparinoid G mit 500 mg. Am 3. Tag noch 1 Amp. Depot-Heparinoid. Ab 4. Behandlungstag bestand die Therapie in Gaben von jeweils 4 mal täglich 400 mg G 31 150. Diese Dosierung wurde über 5 Tage beibehalten. Der Quickindex hielt sich dabei auf Werten um 20.

Als Tagesdosis erhielt der Patient also zunächst 1.500 mg, dann später an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 1.600 mg Heparinoid. Irrendwelche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Daneben wurde der Patient noch intensiv mit Eupaverin, periarteriellen Novocainblockaden und intraarteriellen Injektionen von ATP und Ronicol behandelt. Nach den Injektionen trat jedesmal für kurze Zeit eine Rötung und Durchwärmung des Beines auf, es kam jedoch zu keinem andauernden Erfolg im Sinne einer Besserung.

Als nach einigen Tagen die Temperatur zu steigen begann und sichtbare Zeichen einer beginnenden Intoxikation auftraten mit zungenförmiger, dunkelblauer Verfärbung an der Aussen- und Innenseite des linken Unterschenkels, sowie beginnender trockener Nekrose an den Zehen, wurde ein Chirurg zu Rate gezogen, und der Patient in die Chirurg. Universitätsklinik verlegt. Hier wurde eine lumbale Sympathektomie mit anschliessender Embolektomie vorgenommen. Es konnte dabei ein etwa 5 cm langer derber Thrombus an der hohen Abgangsstelle der Art femoralis von der Art. Iliaca externa entfernt werden. Anschliessend an die Operation wurden je 50 mg Heparin i. a. und i. v. injiziert.

Im Verlauf der folgenden Stunden kam es nach vorherigen ordentlichen Kreislaufverhältnissen langsam zu einer beträchtlichen Verschlechterung von Herz und Kreislauf. Die Ansprechbarkeit auf Arterenolinfusionen, Hydrocortison und Stroph. war minimal. Noch am selben Abend kam der Patient ad exitum.

Sie Sektion ergab ein doppelt-handflächen-grosses Hämatom im Retroperitoneal und Psoasbereich rechts, sowie reichlich flüssiges Blut im Bereich der Embolektomie, ausserdem einen reitenden, alten, nicht völlig obturierenden Embolus an der Iliaca-Gabel. Dazu einen frischen Herzinfarkt von fünf-markstück-grösse im Spitzenbereich des linken Ventrikels mit wandständigen Thromben.

Rei. Ir.
35 J.

77/58
Universitäts-Augenklinik München

Thrombose der Vena centralis rechts.

1 Tag vor der stationären Aufnahme kam es zu einer plötzlichen Sehverschlechterung mit zahlreichen flottierenden grauen Punkten vor dem rechten Auge und einzelnen feststehenden dunklen Punkten.

Befund bei der Aufnahme:

Die Papille ist scharf begrenzt und teilweise von streifigen Blutungen überlagert. Im Maculabereich finden sich in der Nähe der kleinen Gefäße mehrere punktförmige Blutungen. Die Venen sind gestaut, vermehrt geschlängelt und zeigen Kaliberschwankungen. Ebenso finden sich punkt- bis fleckförmige Blutungen entlang den Venen bis in die Peripherie.

Sehschärfe 5/5.

Die Patientin wurde 5 Tage lang mit je 4 mal 300 mg Heparinoid i. m. behandelt. Dann wurde auf Sintrom übergegangen. Der Quickindex wurde während der Heparinoidbehandlung nicht bestimmt.

Nach 10 Tagen waren die Blutungen in guter Resorption begriffen, neue Blutungen waren nicht aufgetreten.

Von seiten des Heparinoids sind keinerlei schädliche Nebenwirkungen bekannt.

Thrombose der Vena Centr. Retinae links.

Es handelt sich um eine 65 Jahre alte Rentnerin, die angeblich früher nie augenkrank gewesen war. Am 10. 12. 57 bemerkte sie morgens beim Aufstehen, dass sie auf dem linken Auge ausser vereinzelt Strichen, nichts sah. Am nächsten Tag suchte sie den Augenarzt auf, der sie unter der Diagnose: Thrombose der Vena centralis retinae in die Universitäts-Augenklinik München einwies.

Bei der Klinikaufnahme fand sich ein Blutdruck von 165/90 mm Hg. Im Blutbild zeigte sich eine mässige Anämie von 74 % Hb und 3,62 Mill. Ery. Die BKS war mit 10/21 leicht erhöht.

Der Visus des linken Auges war auf 1/35 herabgesetzt. Bei der ophthalmologischen Untersuchung fanden sich im Fundus erhebliche Venenstauungen. Stellenweise wiesen die Venen auch beträchtliche Kaliberschwankungen auf, besonders im Bereich der Vena temp. sup. Weiter zeigten sich prae- und peripapilläre Blutungsherde, die sich nach temporal auch weit in die Peripherie, besonders die untere Hälfte erstreckten. An den Arterien waren nur altersentsprechende Veränderungen festzustellen.

Nach dem Blutbefund und dem klinischen Eindruck war anzunehmen, dass vorwiegend vasculäre Faktoren an der Entstehung der Thrombose beteiligt waren, vielleicht unter Mitwirkung der sec. Anämie.

Vom 16. 12. - 19. 12. wurde die Patientin mit je 3 mal 2 Tabletten Ruticalzon behandelt. Der Visus hatte sich am 20. 12. von 1/35 auf 1/25 gebessert. Im ganzen Fundus fanden sich aber noch bis weit in die Peripherie reichende und die Macula mit einbeziehende, teils streifige, teils lachenförmige Blutungen und einige weissliche Herde.

Dennoch wurde am selben Tag mit der Anticoagulantientherapie in Form von Heparinoid begonnen. Die Patientin erhielt 2 Tage lang je 800 mg und weitere 3 Tage lang je 600 mg Heparinoid i. v. Immer in Einzeldosen von 200 mg in 6 - 8 ständigen Abständen. Am 24. 12. war der Quickindex auf 20 % erniedrigt. Er stieg nach Weglassen von Heparinoid wieder auf 79 % an. Der Befund des Fundus hatte sich unter dieser Behandlung nicht wesentlich verändert.

Vom 2. 1. 58 an bekam Frau W. Sintrom als Dauertherapie. Bis zum 10. 1. konnte insgesamt eine Besserung des Visus auf 1/15 erreicht werden, am Fundus fand sich jedoch noch keine eindeutige Änderung.

Die Patientin erhielt innerhalb 5 Tagen 3.200 mg Heparinoid i. v., dabei waren weder subjektiv noch objektiv irgendwelche Nebenerscheinungen zu beobachten, insbesondere keine Magendarmstörungen, keine urticariellen Ausschläge, keine vermehrte Nagelbrüchigkeit oder vermehrter Haarausfall.

Vo. Jo.
37 J.

1624/57
Universitäts-Augenklinik München

Astthrombose des linken Auges.

Herr V. ist ein 37 Jahre alter Angestellter, der am 6.11.57 unter der Diagnose Astthrombose des linken Auges in die Universitäts-Augenklinik München eingeliefert wurde.

Seit dem Kriege litt er an einer Mitralinsuffizienz ohne Dekompensationszeichen und ohne Zeichen einer Herzmuskelschädigung. 3 Tage vor seiner Einweisung in die Klinik bemerkte er beim Aufwachen eine erhebliche Herabsetzung des Sehvermögens auf dem linken Auge.

Der Befund bei der Aufnahme entsprach ganz dem Bild einer Astthrombose der Vena temp. sup. mit entsprechenden flächen- und streifenförmigen Blutungen im äusseren oberen Quadranten des Fundus. Der Visus des linken Auges war auf 5/15 herabgesetzt. RR 120/70 mm Hg.

In der HNO, in der der Patient zu einer Untersuchung vorgestellt wurde, konnte eine chron. Pharyngitis und Tonsillitis festgestellt werden.

Mit grosser Wahrscheinlichkeit handelte es sich also um eine parainfektöse Thrombose als Folge eines Gefässschadens, wobei als streuungsverdächtig die chron. Tonsillitis und mehrere beherdete Zähne angenommen wurden.

Verlauf:

Therapeutisch wurde zunächst vom 7.11. - 11.11. Heparinoid gegeben. Die Blutungen nahmen nicht zu, und die periphere Venenstauung liess daraufhin nach. Vom 11.11. - 15.11. wurde die Behandlung mit Sintrom fortgesetzt.

Bei der Entlassung aus stationärer Behandlung am 15.11. war die Vena temp. sup. noch mässig gestaut. Der Visus hatte sich von 5/15 bei der Aufnahme auf 5/7 gehoben.

Bei einer Nachuntersuchung 4 Wochen später war im betroffenen Gebiet der venöse Gefässverlauf wieder intakt. Die Vena temp. sup. war noch erheblich geschlängelt. Weiter war es zu vereinzelt Nachblutungen gekommen. Der Visus betrug Mitte Dezember rechts und links 5/4.

Vor seiner Krankheit war Herr V. ein starker Raucher. Er gibt nun an, während der Heparinoidtherapie und des Aufenthaltes in der Klinik keine Zigaretten mehr vertragen zu haben. Ob diese plötzlich aufgetretene Abneigung gegen Nicotin auf das Heparinoid, oder auf die psychische Beeinflussung des behandelnden Arztes in dieser Richtung zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Es können auch keine weiteren Angaben gemacht werden, wie lange dieser Entwöhnungszustand noch anhielt, da der Patient auf eine diesbezügliche Anfrage hin nicht antwortete.

Hu. Jo.,
62 J.

125/57
Universitäts-Augenklinik München

Astthrombose der Vena centralis retinae auf arteriosklerotischer Basis.

Es handelt sich um einen 62 Jahre alten Patienten, der am 10.1.58 unter der Diagnose: Partielle Centralvenenthrombose, in die Universitäts-Augenklinik München eingewiesen wurde.

Als Säugling verlor er die Sehkraft auf dem rechten Auge dadurch, dass eine Petroleumlampe in seinen Kinderwagen fiel und sein rechtes Auge verletzte.

In letzter Zeit stand der Patient wegen Herzbeschwerden in ärztlicher Behandlung. Seit einigen Monaten bemerkte er ab und zu Flimmern vor dem linken Auge, das sich allmählich so verstärkte, dass er von seinem Augenarzt in die Augenklinik eingewiesen werden musste.

Aufnahmebefund:

Linkes Auge: Vordere Abschnitte o.B., Fundus: Papille unscharf begrenzt. Im Bereich der Vena temp. sup. Netzhautblutungen. Venen stark geschlängelt. Visus 5/20.

Verlauf:

Herr H. wurde in den ersten Tagen seines stationären Aufenthaltes mit Ruticalon behandelt. Vom 22. - 27. Januar erhielt er zusätzlich Heparinoid i.m. In den ersten beiden Tagen je 800 mg i.m. und in den restlichen 4 Tagen je 600 mg i.m. Die Einzeldosis betrug jeweils 200 mg und wurde in 6 - 8 stündlichen Abständen verabreicht. Am 28.1. ging man auf Sintrom über.

Befund am 27.1.: Visus 5/15. Oberer Papillenrand etwas geschwollen. Schlängelung der Venen. Blutungen entlang der Vena temp. sup., beginnend an der Kreuzungsstelle mit der Arterie. Die Blutungen reichen bis dicht an die Macula. Fleckige Blutungen in der Peripherie des Ausbreitungsgebietes der Vena temp. sup.

Nach 11 tägiger Behandlung war also noch keine Besserung eingetreten. Auch nach weiterer 3-wöchiger Sintromtherapie konnte keine wesentliche Änderung des Krankheitsbildes beobachtet werden.

Am letzten Tag der Heparinoidtherapie war leichtes Nasenbluten aufgetreten. Sonst sind keinerlei Nebenerscheinungen bekannt.

Thrombose der Vena centralis rechts.

Bei diesem Fall handelt es sich um eine 67 Jahre alte Rentnerin, die angeblich seit 25. 12. 57 an einer plötzlich auftretenden Sehverschlechterung auf dem rechten Auge litt. Am 26. 12. wurde sie unter der Diagnose: Thrombose der Vena centralis rechts, in die Universitäts-Augenklinik München eingewiesen.

Bei der Aufnahme bestand eine geringe Blutdruckerhöhung von 160/100 mm Hg. Von internistischer Seite wurde ausserdem eine grobe Myocardschädigung festgestellt. Die Sehschärfe auf dem rechten Auge war bis zu 0,5/35 herabgesetzt. Die Sehschärfe auf dem gesunden Auge betrug 5/7,5. Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes rechts fand sich eine verwaschene und ödematös geschwollene Papille. Die Venen waren gestaut und geschlängelt mit zahlreichen streifigen und flächigen Blutungen, die sich bis weit in die Peripherie erstreckten.

Verlauf:

Frau P. wurde zunächst mit Ruticalzon und Venostasin behandelt. Vom 3. 1. 58 an erhielt sie 3 Tage je 800 mg Heparinoid und weitere 3 Tage lang je 600 mg Heparinoid, in Einzeldosen von 200 mg. Am 6. 1. hatte sich der Visus auf 1/10 gebessert, die Papille war ohne krankhaften Befund, und die ausgedehnten Blutungen waren in Resorption begriffen. Die Behandlung wurde darauf für weitere 3 Tage mit je 400 mg Heparinoid, abwechselnd i. v. und i. m., weitergeführt.

Bei einer Kontrolluntersuchung am 10. 1. war der Visus des rechten Auges auf 5/15 gestiegen. Am Fundus fanden sich aber noch streifige Blutungen im Bereich des Gefässverlaufs und kleinere Blutungen im Maculabereich. Die Venen waren gestaut und vermehrt geschlängelt. Das Gunn'sche Zeichen war ausgeprägt, die Arterien liessen verbreiterte Reflexstreifen erkennen und zeigten erhebliche Kaliberschwankungen.

Bei einem Prothrombinindex von 20 % wurde am 11. 1. das Heparinoid abgesetzt.

Bis zum 11. 1. hatte die Patientin also innerhalb von 8 Tagen 5.400 mg Heparinoid erhalten. Zunächst nur i. v., in den letzten 3 Tagen abwechselnd i. v. und i. m.

Frau P. gibt an, während der Heparinoidbehandlung und auch während der folgenden Tage an keinerlei zusätzlichen Beschwerden gelitten zu haben. Es traten weder urticarielle Erscheinungen, noch Magen-Darmstörungen, Nagelveränderungen oder verstärkter Haar- ausfall auf.

Ha. Le.

1947/57

27 J.

Universitäts-Augenklinik München

Thrombose der Vena centralis links.

Im Juni 1958 hatte der Patient eine Oberarmnagelung.

3 Wochen vor der jetzigen stationären Aufnahme bemerkte der Patient einen grauen Fleck vor dem linken Auge, der langsam an Grösse zunahm. Ausserdem kam es gleichzeitig zu einem erheblichen Nachlassen der Sehkraft.

Der Patient wurde dann unter der Diagnose: "Fundusblutung" in die Universitäts-Augenklinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme fand sich im linken Fundus im Bereich des temporalen Astes der Zentralvene, sowie im Macula-Bereich, eine ältere Blutung. Der temp. Ast war gestaut, die Papille scharf begrenzt, nicht prominent.

Bei einem Quick-Ausgangswert von 85 erhielt der Patient zu Beginn der Anticoagulantientherapie eine Tagesdosis von 3 mal 300 mg

G 31 150. Es wurde dann mit Sintrom weiter behandelt.

Schädliche Nebenwirkungen von G 31 150 sind nicht bekannt.

Mi.

346/59

Universitäts-Augenklinik München

Zentralvenenthrombose.

6 Tage vor der Klinikaufnahme trat am linken Auge, verbunden mit Übelkeit, plötzlich eine Sehverschlechterung ein.

Fundusbefund bei der Aufnahme: Papille hyperämisch und unscharf begrenzt. Die Venen sind gestaut und geschlängelt, ausserdem finden sich zahlreiche streifige und flächenhafte Blutungen in Papillennähe. Visus 5/15.

Bei einem Ausgangs-Quickwert von 70 wurde mit der Anticoagulantientherapie begonnen. Die Patientin erhielt während 5 Tagen je 900 mg Heparinoid i. m. und an weiteren 5 Tagen je 800 mg Heparinoid i. m. Dann wurde auf Sintrom übergegangen.

Schädliche Nebenwirkungen von Heparinoid sind nicht bekannt.

He. Fr.

354/59

Universitäts-Augenklinik München

Präthrombose bei umschriebenem Papillenödem.

Bei der Klinikaufnahme waren die Venen gestaut, im Perimaculabereich fanden sich multiple Blutungen, die Macula selbst war gering ödematös.

Bei einem Quick-Ausgangswert von 75 wurde mit der Heparinoidtherapie begonnen. Der Patient erhielt zunächst am 1. Tag 900 mg i. m. und an den folgenden 9 Tagen je 800 mg i. m.

Schädliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

We. An.

334/59

Universitäts-Augenklinik München

Astverschluss der Vena temporalis superior.

Seit 1/2 Jahr bemerkt die Patientin eine Sehverschlechterung auf beiden Augen, besonders rechts.

Fundusbefund rechts bei Klinikaufnahme: Im Maculabereich bestehen infolge eines Astverschlusses der Vene fleckförmige Blutungen mit Ödem, wobei die Gefäße teils untertauchen. Visus 5/25.

Zur Einleitung der Anticoagulantientherapie wurde die Patientin 5 Tage lang mit Heparinoid behandelt, sie erhielt am 1. Tag 900 mg i. m. und an den folgenden 4 Tagen je 800 mg Heparinoid i. m. Dann wurde auf Sintrom übergegangen. Der Quickwert wurde während der Heparinoidgaben nicht bestimmt. Schädliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

A. Ra.

1957/2 651 Befund Bogen
Universitäts-Augenklinik München

Zentralvenenthrombose.

Seit 8 Wochen vor der jetzigen Klinikaufnahme leidet der Patient an Punktsehen und Verschwommensehen des rechten Auges. Bei der Aufnahme zeigte der Fundus rechts verengte Arterien, an der Vena temporalis inferior fand sich ein Ödem und eine Blutung. Visus 5/7. Zur Einleitung der Anticoagulantientherapie wurde der Patient mit Heparinoid behandelt. Er bekam am 1. Behandlungstag 900 mg (3 mal 300 mg) i.m. und an den folgenden 4 Tagen je 800 mg Heparinoid i.m. Der Quickwert hielt sich dabei um 70. Am 6. Behandlungstag wurde auf Sintrom übergegangen. Schädliche Nebenwirkungen von seiten des Heparionids sind nicht bekannt.

Do. Li.

1/364/59
Universitäts-Augenklinik München

Zentralvenenthrombose links.

Es handelt sich um eine ältere Patientin, die schon längere Zeit an Hypertonie leidet. Plötzlich trat am linken Auge eine erhebliche Sehverschlechterung auf. Bei der Klinikaufnahme waren die Fundusvenen links prall gefüllt, die Arterien waren eng, ausserdem zeigte sich ein peripapilläres Ödem mit völlig unscharfer Begrenzung der Papille und mehreren kleinen Blutungen. Visus 5/30. Zur Einleitung der Anticoagulantientherapie wurde die Patientin mit Heparinoid behandelt. Sie erhielt 5 Tage lang je 1.000 mg i.m. Dann wurde auf Sintrom übergegangen. Der Quickwert wurde während der Heparinoidbehandlung nicht bestimmt. Schädliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Re Ju.
78 J.

2433/57

I. Med. Universitätsklinik München

Herzinfarkt, beginnende hypostatische Pneumonie.

Die 78 Jahre alte Patientin erlitt in der Nacht vor ihrer stationären Aufnahme einen Anfall von Atemnot, Druckgefühl auf der Brust, verbunden mit Todesangst und in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen. Von ihrem Hausarzt wurde sie dann mit der Diagnose: Herzinfarkt in die I. Med. Universitätsklinik eingewiesen.

Im EKG war in den Extremitätenableitungen S-T in Ableitung 2 und 3 gesenkt, in den Brustwandableitungen war T in V_{1-4} negativ, in V_{5-6} flach positiv.

Am nächsten Tag konnte durch das Auftreten endständig negativer T-Wellen in Ableitung 1 und V_{1-5} ein ausgedehnter Vorderwandinfarkt als gesichert angesehen werden.

Die Patientin erhielt am 1. Tag ihres Klinikaufenthaltes, neben der typischen Infarkttherapie, Anticoagulantien in Form von Heparinoid. Die Dosis betrug in Abständen von 4 Stunden je 250 mg. Am folgenden Tag wurden nur noch 2 mal 250 mg verabreicht, und dann auf Sintrom übergegangen.

Der Prothrombinindex wurde unter den Heparinoidgaben nicht bestimmt.

Nebenerscheinungen von seiten des Heparinoids konnten auch bei dieser 78 Jahre alten Patientin nicht festgestellt werden. Welchen Anteil Heparinoid auf die Besserung des cardialen Krankheitsbildes hatte, ist bei der Kürze der Heparinoidbehandlung nicht mit Sicherheit zu sagen.

Ka. Al.
49 J.

2402/57
I. Med. Universitätsklinik München

Herzspitzeninfarkt.

Es handelt sich in diesem Fall um den Besitzer eines Omnibusunternehmens, der unter der Diagnose: Herzinfarkt in der I. Med. Universitätsklinik aufgenommen wurde.

Schon seit längerer Zeit hatte er dann und wann an stechenden Herzschmerzen, die aber nie länger als 1/2 Minute anhielten, gelitten. Am 12.2.58 erlebte Herr K. abends gegen 21 Uhr zum ersten Mal einen stärkeren Anfall, der ihn veranlasste, die Klinik aufzusuchen. Als dort gegen 24 Uhr Besserung eingetreten war, verliess er dieselbe wieder. Er war jedoch kaum 1/2 Stunde bei sich zuhause, als er einen 2. Anfall von Herzbeklemmung erlitt. Die Schmerzen strahlten dabei in den linken Arm und in den Hals aus. Er wurde daraufhin erneut in der Klinik aufgenommen.

Aufnahmebefund:

49 jähriger Patient in gutem Allgemeinzustand. Keine Ödeme. An beiden Beinen zahlreiche variköse Venen. An Kopf, Hals und Abdomen konnte kein krankhafter Befund erhoben werden. Auch am Thorax war, soweit zu überprüfen, da der Patient nicht aufsitzen durfte, kein pathol. Befund zu erheben. Die Herzgrenzen waren normal, Herzaktion regelmässig, die Töne waren rein. Blutdruck: 180/130 mm Hg.

Das EKG am 13.2. ergab: In den Brustwandableitungen war T in V_1 - V_6 negativ, S-T war in V_1 - V_3 gehoben. In den Extremitätenableitungen war T I negativ, T II + T_{III} positiv, S-T I + II waren gesenkt, III gehoben. Das EKG sprach also für einen ausgedehnten supraapicalen Vorderwandinfarkt.

Sofort nach Klinikaufnahme wurde mit der Anticoagulantientherapie in Form des rasch wirkenden Heparinoid und des erst nach 3 Tagen mit der Wirkung einsetzenden Sintrom begonnen. Die 1. Heparinoiddosis bestand aus 375 mg i. m., 6 Stunden später 250 mg.

Am 2. Behandlungstag wurde in 6 stündlichen Abständen, über Tag und Nacht verteilt, 4 mal 250 mg Heparinoid i. m. gegeben. Diese Dosierung wurde bis zum 3. Behandlungstag, morgens 8 Uhr, fortgesetzt. Von da ab ging man auf Sintrom allein über.

6 Stunden nach der 1. und 2 Stunden nach der 2. Injektion war der Prothrombinindex auf 28 % abgesunken, nach weiteren 7 Stunden auf 17 %. Inwieweit jedoch dieser Abfall allein auf Heparinoid zurückgeführt werden kann, ist nicht mit Sicherheit zu beurteilen, da um diese Zeit sich auch schon die Sintromwirkung bemerkbar machen konnte.

Im EKG vom 17.2. zeigte sich ein Zunehmen der Negativität der T-

Wellen in den Brustwandableitungen, sowie in Ableitung I der Extremitätenableitung gegenüber dem EKG vom 13.2.

Innerhalb einer Woche hatte sich der Zustand des Patienten so gebessert, dass keine Lebensgefahr mehr bestand. Der Patient fühlte sich so wohlauf, dass er sogar entgegen ärztlichem Rat das Bett verliess.

Von irgend welchen Nebenerscheinungen während oder kurz nach den Heparinoidgaben kann nicht berichtet werden.

Wa. Mi.
56 J.

301/58
I. Med. Universitätsklinik München

Vorderwandinfarkt.

Vor 2 Jahren hatte der Patient einen 1. Anfall von Herzasthma. Damals wurde ihm von seinem Hausarzt mitgeteilt, dass seine Herzgefäße verkalkt wären.

Vor 2 Tagen bekam er nach dem Genuss von kaltem Bier ein Druckgefühl hinter dem Sternum mit Erbrechen. Heute erneut diese Schmerzen dazu Ausstrahlen in die rechte Thoraxgegend. Auf dem Weg zum Arzt wurde der Patient von einem Schwächezustand überfallen.

Befund bei der Aufnahme:

56 jähriger Mann wird mit beginnendem peripheren Kreislaufversagen eingeliefert. Er ist sehr unruhig und gibt Schmerzen hinter dem Sternum an, die nach rechts und links in die Rippengegend ausstrahlen. Aukultat. sind Herz und Lunge o.B. Im EKG zeigt sich jedoch ein relativ frischer und vermutlich supraapicaler Vorderwandinfarkt von nicht sehr grosser Tiefenausdehnung. Die Leber ist gering vergrößert, konsistenzvermehrt und druckempfindlich.

Therapie:

Auf hohe Opiatdosen hin wurde rasch Schmerzfreiheit erreicht. Der Kreislauf stellte sich innerhalb weniger Minuten wieder auf normale Werte ein. Am nächsten Tag wurde mit der Anticoagulantientherapie in Form von Heparinoid G 31 150 begonnen. Der Patient erhielt zunächst 66 mg und am folgenden Tag 2 mal 200 mg i. m.

Am 2. Behandlungstag lag der Quickindex auf 35. Dann erfolgte der Übergang auf Sintrom.

Auch hier sind keinerlei Nebenwirkungen der Heparinoidtherapie bekannt.

Da. Jo.
66 J.

795/58
I. Med. Universitätsklinik München

Status anginosus.

Der 66 jährige Patient wurde mit der Verdachtsdiagnose Coronarinsuffizienz in die I. Med. Universitätsklinik eingeliefert. 1939 musste bei ihm wegen Kehlkopf-Ca eine Totalexstirpation des Kehlkopfes durchgeführt werden.

Die jetzigen Beschwerden waren Atemnot, Müdigkeit, sowie Schmerzen hinter dem Brustbein, die besonders beim Gehen auftraten, und in letzter Zeit noch beginnende Knöchelödeme.

Bei der stationären Aufnahme zeigten sich die Herzgrenzen im Bereich der Norm. Die Leber war 1 QF unter dem Rippenbogen zu tasten, im EKG konnte ein Rechtsschenkelblock vom Wilsontyp festgestellt werden.

Trotz Verabreichung von kleinen Stroph.-Dosen und Nitrolingualkapseln wurden ständig stärkere Stenocardien angegeben.

Da man auch an die Möglichkeit einer Coronaritis dachte, wurde mit vorsichtiger Anticoagulantientherapie begonnen.

Der Patient erhielt an 8 aufeinanderfolgenden Tagen je 600 mg Heparinoid. Der Quickindex schwankte dabei zwischen Werten von 90 und 52, hielt sich jedoch meistens um 55. Die Blutabnahme erfolgte dabei jeweils 2 Stunden nach der Injektion.

Nebenwirkungen sind in diesem Falle nicht bekannt.

Da jedoch angeblich keinerlei Nachlassen der pectanginösen Beschwerden auftrat und eine psychogene Überlagerung nicht von der Hand zu weisen war, wurde nach 8 tägiger Behandlung Heparinoid und auch Stroph. abgesetzt.

Pra. Al.
51 J.

2966/58
I. Med. Universitätsklinik München

Carotis-Thrombose.

Da der Patient bei der Aufnahme an einer sensorischen Aphasie leidet gibt die Ehefrau zur Anamnese an, dass die rechte Hand des Patienten am 20.2.59 plötzlich blau und gefühllos geworden wäre. Da auch die Motorik gestört war, konnte er nicht einmal mehr einen Knopf zumachen. Am nächsten Morgen war er wieder beschwerdefrei, der Ehefrau fiel aber auf, dass er auf eine Frage, die sie ihm beim Frühstück stellte, überhaupt nicht reagierte.

Im Büro wäre er dann plötzlich umgefallen, sei aber nicht bewusstlos gewesen. Die rechte Seite war gelähmt, auf Ansprechen habe er nicht reagiert.

Bei der nun folgenden stationären Aufnahme handelte es sich um einen 51 jährigen Patienten in gutem EZ mit sens. Aphasie und Meningismus. Auf Anruf schaute er einen erst nach etwa 1 Minute an. Der rechte Mundwinkel hing.

Rechts fand sich eine spast. Parese mit Aufhebung der Schmerzempfindung. Babinski und Gordon waren rechts positiv.

Röntgenologisch fand sich eine conusförmige Einengung und ein fast vollständiger Verschluss der linken Carotis interna in ihrem Anfangsteil. Es handelte sich damit um eine Thrombose der Carotis int. li.

Nach Feststehen der Diagnose wurde bei einer Blutungszeit von 4 Minuten und einer Gerinnungszeit von 22 Minuten die Anticoagulantientherapie mit Heparinoid G eingeleitet. Der Patient erhielt an den 1. beiden Tagen je 3 mal täglich 500 mg Heparinoid G, am 3. Tag noch 1 mal 500 mg. Der Quickindex lag nun auf 29, von da an wurde auf Sintrom übergegangen.

Nebenwirkungen der Heparinoidtherapie sind nicht bekannt, Es trat jedoch auf die Anticoagulantientherapie keinerlei Besserung ein.

We. Os.

43 J.

b) 1174/56

I. Med. Universitätsklinik München

Essentielle Hyperlipämie, leichter Diabetes mellitus.

Vor 5 Jahren, also mit dem 38. Lebensjahr, traten bei dem Patienten zunächst an den Ellenbogen, später auch auf dem Rücken, am Gesäss und an den Knien tuberöse, schmerzlose Geschwülste auf. Die Gesamtfettsäuren waren damals mit 2.667 mg deutlich erhöht.

Auf Alt-Insulin-Injektionen bildeten sich diese Tumoren weitgehend zurück, als jedoch der Patient auf Rastinon und später auf Depot-Insulin eingestellt wurde, erfolgte keine erneute Rückbildung.

Der Patient wurde daraufhin mit Heparinoid behandelt. Er erhielt im Laufe eines Jahres 12 Gramm Heparinoid in Einzeldosen von 2 - 3 mal wöchentlich 100 mg i.m. Unter dieser Therapie trat eine deutliche Rückbildung der Fettablagerungen, besonders in der Umgebung der Injektionsstellen auf, bis es durch einen psychischen Stress zu einer erneuten Verschlechterung der Stoffwechsellage kam.

In den letzten Wochen wurde der Patient neben fettarmer Diät erneut mit Heparinoid behandelt, wobei nun allerdings nach der 5. Injektion Sensibilitätsstörungen im Bereich der linken Kniescheibe auftraten, die auf eine Schädigung des N. Femoralis durch die Injektionstechnik zurückzuführen sind.

Sonstige Nebenwirkungen von seiten des Heparinoids sind nicht bekannt.

1. Zusammenfassung der im vorhergehenden Abschnitt angeführten Einzelfälle.

Die Grundkrankheiten, im Verlauf derer es zu den thromboembolischen Komplikationen kam, lagen in der Mehrzahl der Fälle im Bereich der Inneren Medizin, weiter der Ophthalmologie, der Chirurgie und der Gynäkologie.

Es handelte sich unter anderem um Thrombophlebitiden der Extremitäten bei Pleuritis und Peritonitis tuberkulosa, bei Suburämie, Cholelithiasis, Hypertonie, Zustand nach Röntgenbestrahlung wegen Coxarthrose. Daneben kamen arterielle Embolien der unteren Extremitäten im ersten akuten Stadium zur Heparinoidbehandlung.

Weiter befinden sich unter den oben angeführten Fällen 4 klinisch sicher nachgewiesene Herzinfarkte, bei denen in den ersten Tagen nach erfolgtem Anfall als Anticoagulans Heparinoid angewandt wurde. In der Ophthalmologie kamen Thrombosen der Zentralvenen sowie eine Embolie der Zentralarterie zur Anticoagulantientherapie mit Heparinoid.

Bei einer 37-jährigen Patientin wurden recidivierende Lungeninfarkte und Extremitätenembolien nach der operativen Sprengung ihrer Mitralstenose mit Hilfe von Heparinoid beherrscht. Ebenso kam eine Carotisthrombose zur Behandlung.

Ausserdem befindet sich unter den hier beschriebenen Fällen eine Kranke im 7. Monat der Schwangerschaft (2 weitere Schwangere, eine im 4. und eine im 8. Monat wurden früher mit Heparinoid behandelt und sind deshalb nicht näher angeführt), die wegen einer tiefen Thrombophlebitis des linken Beines zur Behandlung mit Heparinoid kam.

Die hier zusammengefassten thromboembolischen Erkrankungen, die mit Heparinoid G 31 150 behandelt wurden, teilen sich auf in:

13 Fälle von Extremitätenthrombophlebitiden

5 Fälle von arterieller Embolie

11 Fälle von Zentralvenenthrombose, bzw. Astvenenthrombose der Retina

3 Fälle von Herzinfarkt

1 Fall von Carotisthrombose

1 Fall von Status anginosus

1 Fall von essentieller Hyperlipämie.

2. Alter der mit Heparinoid G 31 150 behandelten Patienten.

Die behandelten Patienten befanden sich in einem Alter zwischen 18 und 78 Jahren. Die Mehrzahl der Kranken hatte ein Alter über 50 Jahre erreicht, was mit der grösseren Disposition zu thromboembolischen Erkrankungen in höherem Alter zusammenhängt.

3. Heparinoid G 31 150 als Einleitung zur Anticoagulantientherapie.

In den meisten Fällen wurde Heparinoid G 31 150 infolge seiner rasch eintretenden Wirkung, seiner Steuerbarkeit durch die schnelle, in normalem Falle in etwa 6 Stunden erfolgenden Ausscheidung und Entgiftung und wegen einer möglichen Aufhebung seiner Wirkung mit Hilfe von Protaminsulfat beim Auftreten von Überdosierungen oder Nebenerscheinungen im ersten und akuten Stadium der thromboembolischen Erkrankungen verabreicht.

Meistens wurde nach einigen Tagen als Dauertherapie auf das billigere und in der Anwendung einfachere, peros wirksame Dicumarolderivat Sintrom übergegangen. (1 Tablette Sintrom kostet 25 Pf.). Allerdings ist unter Dicumarolderivaten eine genaue und fortlaufende Überwachung des Quickindex erforderlich, was bei der Anticoagulantientherapie mit Heparinoid G infolge der oben genannten Punkte nicht unbedingt notwendig ist.

4. Ausschliessliche Heparinoidtherapie.

Ausschliessliche Behandlung mit Heparinoid G 31 150, ohne folgenden Übergang auf Dicumarolderivate fand nur in 1/3 der hier angeführten Krankheitsbilder statt.

Es handelte sich dabei vor allen Dingen um akute Krankheitszustände, wie Extremitätenembolien oder schwere Stenocardien, oder um lokale, s. c. Heparinoidbehandlung bei Patienten, die wegen einer anderen Grundkrankheit eingeliefert worden waren, und bei denen sich im Verlaufe ihres stationären Aufenthaltes eine leichtere Thrombophlebitis der Extremitäten entwickelt hatte.

Ausserdem wurde eine Schwangere im 7. Monat, die wegen einer tiefen Thrombophlebitis am Unterschenkel zur Behandlung kam, allein und ausschliesslich mit Heparinoid G behandelt. Heparinoid G wurde hier zunächst 4 Tage lang s.c. lokal und später bis zur endgültigen Heilung i.m. verabreicht.

Es ist bekannt, dass unter Dicumarolwirkung der Prothrombinspiegel der Frucht stärker absinkt, als der der Mutter, aus denselben Gründen wurde bei Menschen und Tieren schon ein Absterben der Frucht infolge schwerer Blutungen beobachtet. Bei dieser Patientin wurde deshalb nur das besser steuerbare Heparinoid G gewählt und überhaupt nicht auf das länger wirkende und schwerer zu beeinflussende Dicumarolderivat Sintrom übergegangen.

Bei einem Fall von Suburämie kam es, auf Grund des suburämischen Zustandes und der dadurch bedingten mangelhaften Entgiftung und unzureichenden Ausscheidung von Heparinoid durch die Nieren zu einer anhaltenden Senkung des Quickindex über mehrere Tage und ausserdem zu lokalen Nekrosen und Hämorrhagien an der Applikationsstelle. Es ist verständlich, dass man unter diesen Umständen nicht wagen konnte, auf ein Dicumarolderivat überzugehen.

Zusammenfassend lässt sich zu diesem Abschnitt sagen, dass Heparinoid G 31 150 geeignet ist, akute Krankheitsbilder rasch und sicher zu beherrschen. Nach Besserung kann dann auf die billigeren Dicumarolderivate übergegangen werden.

Bei Ausscheidungsstörungen, sowie Leberschädigungen ist ausschliessliche Heparinoidtherapie angezeigt, und auch diese, wie oben angeführt, nur in sehr dringenden Fällen zu verantworten.

BEHANDLUNGSDAUER, EINZELDOSIS, TAGESDOSIS UND
GESAMTMENGE DES VERWENDETEN HEPARINOIDS G 31 150
BEI DEN VERSCHIEDENEN KRANKHEITSBILDERN

I. Thrombophlebitiden.

Name	Tag	Einzeldosis	Tageshöchst- dosis	Gesamt- menge
1. Ta. Al.	1.	2 mal 200	900	1.300
	2.	3 mal 300		
2. Wa. He.	1.	3 mal 200	1.200	2.600
	2.	6 mal 200		
	3.	4 mal 200		
3. Schm. Al.	1.	5 mal 200 + 2 mal 100	1.200	2.900
	2.	5 mal 200		
	3.	3 mal 200		
	4.	1 mal 100		
4. Schie. Ma.	1.	1 mal 250 + 1 mal 500	750	3.500
	2.	1 mal 500		
	3.	1 mal 500		
	4.	1 mal 250 + 1 mal 500		
	5.	1 mal 250 + 1 mal 500		
	6.	1 mal 250		
5. Klotz, Jo.	1.	1 mal 250 + 2 mal 150 + 1 mal 100	600	1.650
	2.	- - -		
	3.	2 mal 200		
	4.	3 mal 200		
6. Ge. An.	1.	1 mal 500	1.000	4.000
	2.	2 mal 500		
	3.	2 mal 500		
	4.	2 mal 500		
	5.	1 mal 500		
7. St. Ma.	1.	1 mal 500	1.000	4.000
	2.	2 mal 500		
	3.	2 mal 500		
	4.	2 mal 500		
	5.	1 mal 500		

Name	Tag	Einzeldosis	Tageshöchst- dosis	Gesamt- menge
9. Ho. Ba.	1.	4 mal 300	1.200	3.800
	2.	4 mal 250		
	3.	4 mal 200		
	4.	4 mal 200		
	1.	2 mal 100	450	3.700
	2.	3 mal 150		
	3.	1 mal 150		
	4.	2 mal 100		
	5.	3 mal 100		
	6.	3 mal 100		
	7.	3 mal 100		
	8.	3 mal 100		
	9.	3 mal 100		
	10.	3 mal 100		
	11.	3 mal 100		
	12.	1 mal 100		
	13.	1 mal 100		
	14.	1 mal 100		
	15.	1 mal 100		
	16.	1 mal 100		
	17.	1 mal 100		
10. Sch. Th.	1.	1 mal 125	125	250
	2.	1 mal 125		
11. Ge. El.	1.	1 mal 400	400	800
	2.	1 mal 200		
	4.	1 mal 200		
12. Ge. Kä.	1.	1 mal 500	500	1.000
	-	- - -		
	8.	1 mal 500		
13. Wa. Lu.	1.	2 mal 500	100	7.700
	2.	2 mal 500		
	3.	2 mal 500		
	4.	2 mal 500		
	5.	3 mal 200		
	6.	3 mal 200		
	7.	- - -		
	8.	1 mal 200		
	9.	1 mal 200		
	10.	1 mal 200		
	11.	1 mal 200		
	12.	1 mal 200		

Ergebnis:

Die Behandlungsdauer mit Heparinoid G 31 150 lag bei Thrombophlebitiden der Extremitäten zwischen 1 Tag und 17 Tagen, in den meisten Fällen um 5 Tage. Sehr häufig wurde dann auf Sintrom übergegangen.

Die Einzeldosis schwankte zwischen 125 mg und 500 mg. Es kam dabei zu sc., i.m. und i.v. Anwendung.

Die Tagesdosis lag zwischen 125 und 1.200 mg, meistens jedoch zwischen 100 und 500.

Die höchste Gesamtmenge betrug, allerdings bei 12-tägiger Behandlungsdauer 7.700 mg. Im Durchschnitt wurde eine Gesamtmenge von 3.000 - 4.000 mg gegeben.

II. Arterielle Embolie.

<u>Name</u>	<u>Tag</u>	<u>Einzeldosis</u>	<u>Tageshöchst-</u> <u>dosis</u>	<u>Gesamt-</u> <u>menge</u>
1. Le. Th.	1.	2 mal 200 i.v. 500	1.000	5.300
	2.	500		
	3.	200		
	4.	200		
	5.	2 mal 500		
	6.	2 mal 500		
	7.	2 mal 500		
	8.	500		
2. Wi. Fr.	1.	4 mal 250 i.v. 1 mal 250	1.600	6.400
	2.	3 mal 250		
	3.	4 mal 300		
	4.	4 mal 400		
	5.	4 mal 400		
3. Fi. In.	1.	1 mal 200	400	1.000
	2.	2 mal 200		
	3.	2 mal 200		

<u>Name</u>	<u>Tag</u>	<u>Einzeldosis</u>	<u>Tageshöchst-</u> <u>dosis</u>	<u>Gesamt-</u> <u>menge</u>
4. La. Ma.	1.	2 mal 200	800	6.650
		2 mal 150		
	2.	3 mal 150		
	3.	1 mal 200		
		2 mal 150		
	4.	1 mal 200		
	5.	4 mal 200		
	6.	4 mal 200		
	7.	4 mal 200		
	8.	4 mal 200		
	9.	2 mal 200		
	10.	3 mal 100		
	11.	3 mal 100		
	12.	3 mal 100		
	13.	3 mal 100		

Ergebnis:

Die Behandlungsdauer mit Heparinoid G 31 150 lag bei arteriellen Embolien im Durchschnitt um 8 - 10 Tage. Auf Sintrom wurde nicht immer übergegangen, weil die Patienten in den meisten Fällen in eine chirurg. Klinik verlegt werden mussten.

Die Einzeldosis schwankte zwischen 500 und 100 mg, es kam dabei zu i.m. und i.v. Anwendung.

Die Tagesdosis lag im Durchschnitt um 500 bis 100 mg, ging jedoch bis 1.600 mg.

Die höchste Gesamtmenge betrug 6.900 mg in einem Zeitraum von 13 Tagen.

III. Zentralvenenthrombosen.

<u>Name</u>	<u>Tag</u>	<u>Einzeldosis</u>	<u>Tageshöchst-</u> <u>dosis</u>	<u>Gesamt-</u> <u>menge</u>
1. Re. Im.	1.	4 mal 300	1.200	6.000
	2.	4 mal 300		
	3.	4 mal 300		
	4.	4 mal 300		
	5.	4 mal 300		

Name	Tag	Einzeldosis	Tageshöchst- dosis	Gesamt- menge
2. Wi. Re.	1.	4 mal 200	800	3.400
	2.	4 mal 200		
	3.	3 mal 200		
	4.	3 mal 200		
	5.	3 mal 200		
3. Vo. Jo.	genaue Menge nicht bekannt.			
4. Hu. Jo.	1.	4 mal 200	800	5.000
	2.	4 mal 200		
	3.	3 mal 200		
	4.	3 mal 200		
	5.	3 mal 200		
	6.	3 mal 200		
5. Pr. Ba.	1.	4 mal 200	800	4.200
	2.	4 mal 200		
	3.	4 mal 200		
	4.	3 mal 200		
	5.	3 mal 200		
	6.	3 mal 200		
6. Ha. Le.	1.	3 mal 300	900	900
7. Mi.	1.	3 mal 300	900	8.500
	2.	3 mal 300		
	3.	3 mal 300		
	4.	3 mal 300		
	5.	3 mal 300		
	6.	4 mal 200		
	7.	4 mal 200		
	8.	4 mal 200		
	9.	4 mal 200		
	10.	4 mal 200		
8. He. Fr.	1.	3 mal 300	900	6.500
	2.	4 mal 200		
	3.	4 mal 200		
	4.	4 mal 200		
	5.	4 mal 200		
	6.	4 mal 200		
	7.	4 mal 200		
	8.	4 mal 200		
	9.	4 mal 200		
	10.	4 mal 200		

Name	Tag	Einzel-dosis	Tageshöchst-dosis	Gesamt-menge
9. We. An.	1.	3 mal 300	900	4.100
	2.	4 mal 200		
	3.	4 mal 200		
	4.	4 mal 200		
	5.	4 mal 200		
10. Al. Ra.	1.	3 mal 300	900	4.100
	2.	4 mal 200		
	3.	4 mal 200		
	4.	4 mal 200		
	5.	4 mal 200		
11. Do. Li.	1.	5 mal 200	1.000	5.000
	2.	5 mal 200		
	3.	5 mal 200		
	4.	5 mal 200		
	5.	5 mal 200		

Ergebnis:

Die Behandlungsdauer mit Heparinoid G 31 150 lag bei Thrombosen der Art. central. retinae bei 5 und 10 Tagen. dann wurde auf Sintrom übergegangen.

Die Einzeldosis betrug 200 - 300 mg.

Die Tagesdosis schwankte zwischen 800 und 1.200 mg, die Gesamtmenge lag zwischen 4.000 und 8.500 mg.

IV. Herzinfarkt.

Name	Tag	Einzel-dosis	Tageshöchst-dosis	Gesamt-menge
1. Re. Ju.	1.	6 mal 250	1.500	2.000
	2.	2 mal 250		
2. Ka. Al.	1.	1 mal 375	1.000	2.625
		1 mal 250		
	2.	4 mal 250		
	3.	4 mal 250		
3. Wa. Mi.	1.	1 mal 600	600	1.000
	2.	2 mal 200		

Ergebnis:

Die Behandlungsdauer mit Heparinoid G 31 150 lag bei Herzinfarkten um 2 bis 3 Tage. Es wurde hier lediglich zur Einleitung der Anticoagulantientherapie verwendet. Die Tagesdosis lag zwischen 600 und 1.500 mg, die Gesamtmenge um 2.000 mg.

V. Weitere Einzelfälle.**Status anginosus**

<u>Name</u>	<u>Tag</u>	<u>Einzeldosis</u>	<u>Tageshöchst-</u> <u>dosis</u>	<u>Gesamt-</u> <u>menge</u>
1. Da. Jo.	1.	1 mal 600		
	2.	1 mal 600		
	3.	1 mal 600	600	4.800
	4.	1 mal 600		
	5.	1 mal 600		
	6.	1 mal 600		
	7.	1 mal 600		
	8.	1 mal 600		

Carotis Thrombose

1. Pr. Al.	1.	3 mal 500		
	2.	3 mal 500	1.500	3.500
	3.	1 mal 500		

NEBENERSCHEINUNGEN VON SEITEN DES HEPARINOIDS G 31 150

Als bedeutendster Vorteil von G 31 150 kann angegeben werden, dass es weder bei der i. m. noch i. v. noch s. c. Anwendung zu nennenswerten Nebenerscheinungen kam.

Die intramuskulären Injektionen waren schmerzlos. An den Applikationsstellen zeigten sich keinerlei Hämatome, Hämorrhagien, Nachblutungen oder sonstige unerwünschte Reaktionen. Allerdings war es wünschenswert, die Injektionsstelle mit Aureomycinsalbe zu behandeln.

Ebenso konnte von seiten des Kreislaufs weder bei der intramuskulären noch bei der intravenösen Anwendung Nebenerscheinungen beobachtet werden. Weiter kam es auch bei empfindlichen und dafür dispon. Patienten nicht zu urticariellen Exanthenen.

Vermehrter Haarausfall oder Nagelveränderungen konnten in den oben beschriebenen Fällen nie bemerkt werden.

Bei einer früheren Patientin, die vom 1.2.57 - 6.2.57 zur Einleitung der Sintromtherapie behandelt wurde, kam es angeblich ab 20.2. zu vermehrtem Haarausfall und zu verstärktem Ergrauen der Haare. Zu Kahlstellen ist es nicht gekommen. In wie weit die überstandene Thrombophlebitis bei dem Alter der Patientin allein an dem Ergebnis schuld ist, steht dahin. -

Bei einer 2. Patientin, einer freien Krankenschwester von 28 Jahren, kam es 4 Wochen nach der beendeten Therapie (4.800 mg G 31 150 6 Tage), zu leichtem Haarausfall, d.h., die Patientin bemerkte erheblichen Haarverlust beim Kämmen. Mehr als bei ihr die Regel darstellte.

Eine 3. Patientin, die im Dezember 1956 mit 2.000 mg in 4 Tagen behandelt wurde, nahm an, dass bei ihr danach die Wasserwellen nicht mehr richtig gehalten hätten.

Bei einer Schwangeren, die ebenfalls schon vor 2 Jahren wegen einer Thrombophlebitis des linken Ober- und Unterschenkels mit G 31 150 behandelt wurde, traten in der Nacht des 3. Behandlungstages (1.000 mg/die) Wehen auf. Es kam aber nicht zu vaginalen Blutungen, und auch bei der Weiterführung der Therapie traten keine weiteren Wehen auf.

Bei einer einzigen Patientin der hier beschriebenen Krankheitsfälle, traten gleich zu Beginn der Heparinoidtherapie Durchfälle auf, die

sich aber rasch wieder behoben. Mit grösster Wahrscheinlichkeit stehen diese Magen-Darmstörungen aber ohne jeden Zusammenhang mit den Heparinoidgaben. Zur selben Zeit war nämlich in der Klinik ein ganzer Saal mit E-Ruhr Patienten belegt, sodass der Verdacht nahe liegt, dass auch bei dieser Patientin eine leichte Infektion mit E-Ruhr vorlag.

Zu kurzem Nasenbluten kam es am 6. Behandlungstag bei einem Patienten mit Zentralvenenthrombose nach insgesamt 4.000 mg. Ebenso trat bei einem Patienten mit Pneumonie eine verstärkte Hämoptoe auf. Ausserdem liess sich nach 1.000 mg in 3 Tagen bei einer 18-jährigen Patientin eine Cutis marmorata nachweisen, die jedoch austreichbar war. Es handelte sich hierbei also um keinerlei Blutung. Eine völlig unerwartete, vielleicht sogar erfreuliche Nebenerscheinung zeigte sich bei einem 38-jährigen Angestellten. Dieser war starker Zigaretten-Raucher. Nach einer 5-tägigen Heparinoidtherapie wegen Zentralvenenthrombose des linken Auges gab er an, Zigaretten nicht mehr vertragen zu können. Ob diese Abstinenzsymptome gegen Nikotin nun auf Heparinoid, oder auf die psychische Beeinflussung des behandelnden Arztes in dieser Richtung oder vielleicht auch nur auf eine psychische Alteration durch die veränderte Lebensweise in der Klinik zurückführen ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, obwohl das Letztere ziemlich unwahrscheinlich ist. Es können auch keine weiteren Angaben gemacht werden, wie lange dieser Entwöhnungszustand anhielt, da der Patient auf eine diesbezügliche schriftliche Anfrage keine Antwort gab.

5 PATIENTEN ERHIELTEN HEPARINOID G 31 150 SUBCUTAN

Im ersten Fall wurden anlässlich einer Armvenenthrombose bei einer 55 Jahre alten Patientin an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 125 mg der 25 %igen Lösung = $1/2$ ccm nach einer vorherigen Lokalanästhesie mit 1 %igem Novocain lokal in Venennähe über dem Handgelenk injiziert. Es kam danach zu einer ausserordentlich raschen Besserung des Krankheitsbildes. Schon nach 4 Tagen betrug die Umfangsdifferenz zwischen rechts und links noch $1/2$ cm gegenüber 2,3 cm zu Beginn der Behandlung. Auch die harte Infiltration und die Schmerzhaftigkeit liessen schnell nach. Es waren keinerlei unerwünschte Nebenerscheinungen zu beobachten.

Bei 2 weiteren Patientinnen, die anlässlich Thrombophlebitiden am Bein s. c. mit Heparinoid behandelt wurden, kam es ebenfalls zu keinen Nebenerscheinungen.

Ebenso erhielt eine 21-jährige Schwangere zur Behandlung ihrer tie-

fen Beinvenenthrombose, genau wie in den vorhergehend beschriebenen Fällen Heparinoid s.c. in Venennähe injiziert. Es wurde dabei an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 mal 500 mg = 2 mal 2 ccm der 25 %igen Lösung gegeben. Dabei kam es zu geringen entzündlichen Erscheinungen mit Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle. Allerdings wurde hier ein Aureomycin-Puderverband übersehen, so sprechen alle Anzeichen dafür, dass es sich um eine sekundäre Infektion der Injektionsstelle handelte.

Bei einer 67-jährigen Patientin, die im Verlaufe einer Suburämie mit Rest-N-Erhöhung bis zu 108 mg% und extrem verringerter Harnausscheidung eine Thrombophlebitis am linken Unterschenkel durchmachte, kam es nach s.c. Injektion zu ausgeprägten Nekrosen an der Injektionsstelle. Dazu kam es bei dieser Patientin zu Blutblasenbildung in einer alten Ulcus cruris-Narbe am gleichen Bein.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Heparinoid G 31 150 wurde auf seine Wirkung im Blutgerinnungssystem vergleichend in vitro untersucht und seine Wirkung bei Patienten mit venöser und arterieller Thrombosierung geprüft. Der Wirkungsstärke nach entsprach das Präparat als Antithrombotikum etwa dem Heparinoid Thrombocid.

Seine Verträglichkeit erwies sich bei intravenöser, intramuskulärer und subcutaner Anwendung als sehr gut. Die beobachteten Nebenwirkungen waren geringfügig bis unbedeutend.

An dieser Stelle möchte Verfasserin Herrn Privatdozenten Dr. Rudolf MARX für die Überlassung des Themas und seinen immer freundlichen Rat ihren besten Dank aussprechen.

Ferner sei Herrn Professor Dr. Herbert SCHWIEGK für die Übernahme des Korreferates gedankt.

LEBENS LAUF

Am 6. März 1929 bin ich als das 1. Kind des praktischen Arztes Dr. Wilhelm Hofmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Walter, in Stuttgart geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich von 1939 - 1948 die Mädchenoberschule in Esslingen. Im Juli 1948 legte ich daselbst die Reifeprüfung ab. Danach praktizierte ich 8 Wochen im Labor des Esslinger Krankenhauses und war im Anschluss daran 1 1/2 Jahre als Sprechstundenhilfe bei meinem Vater beschäftigt.

Im März 1950 trat ich als Schwesternschülerin in die Krankenpflegeschule des Roten Kreuzes in Tübingen ein und beschloss die Ausbildung als Krankenschwester im März 1952 mit dem Staatlichen Schwesternexamen.

Von Mai 1952 an studierte ich in Heidelberg Medizin. Nach der ärztlichen Vorprüfung im Juli 1954 blieb ich noch das 1. klinische Semester dort und siedelte dann nach München um, wo ich im Herbst 1957 das Staatsexamen ablegte.

Danach war ich als Medizinalassistentin 2 1/2 Monate in der Med. Universitätsklinik in München und 10 Monate im Kreiskrankenhaus Ebersberg tätig.

